

Mehrfachrückstände - eine Herausforderung für Risikobewerter

Rudolf Pfeil

Ursula Banasiak

Übersicht

- **Ursachen für Mehrfachrückstände**
 - Anforderungen der landwirtschaftlichen Praxis
 - Empfindlichere Analysentechniken
- **Toxikologische Bewertung von Pestiziden**
 - Gefahren-Identifizierung/-Charakterisierung
 - Ableitung von Grenzwerten
- **Bewertungskonzepte für Mehrfachrückstände**
 - Ähnliche Wirkungen
 - Unähnliche/unabhängige Wirkungen
 - Wechselwirkungen
- **Beispiele für die Bewertung von Mehrfachrückständen**
- **Schlussfolgerungen**

Einleitung

- **Mehrfachrückstände:** das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Pflanzenschutzmittel in/auf einem Lebensmittel
- Mehrfachrückstände werden in der Öffentlichkeit häufig assoziiert mit:
 - unsachgemäßer Anwendung von Pflanzenschutzmitteln
 - die Behörden unterschätzen die Gefahren für die Gesundheit der Verbraucher
- **Ursachen** für die Zunahme von Mehrfachrückständen:
 - Anforderungen der modernen landwirtschaftlichen Praxis (“integrierter Pflanzenschutz“)
 - gemeinsame Lagerung unterschiedlich behandelter Partien
 - leistungsfähigere und empfindlichere Analysemethoden

Ursachen für Mehrfachrückstände:

1. Anforderungen der landwirtschaftlichen Praxis

- **Beispiel:** Anwendung von Pflanzenschutzmitteln im **Obstbau** (hier: Apfelbau im Rheintal)

1983

15 Spritzungen

8 Pflanzenschutzmittel

4 Fungizide

3 Insektizide

1 Akarizid

2001

18 Spritzungen

20 Pflanzenschutzmittel

12 Fungizide

8 Insektizide

- Der Einsatz von selektiv wirkenden Pflanzenschutzmitteln erfordert häufigere Anwendungen und eine höhere Anzahl von Wirkstoffen.

(Quelle: Dr. Stallknecht, Bundesausschuss Obst und Gemüse, Berlin, 2005)

Wichtige Schadorganismen im Kartoffelbau

Unkräuter



Kartoffelkäfer



Kraut- und Knollenfäule

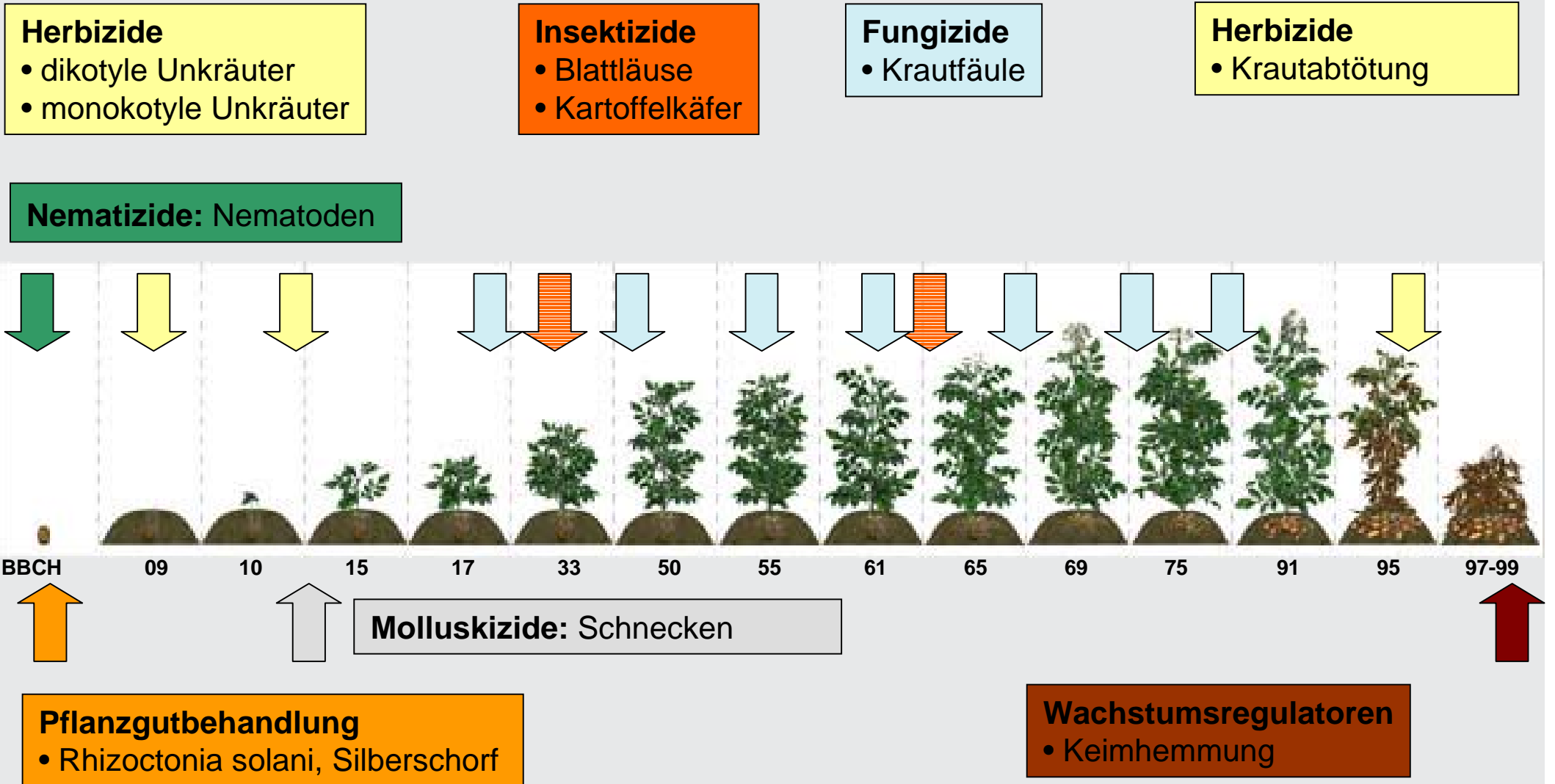


Blattläuse



(Quelle: Prof. Zwirger, Biologische Bundesanstalt, Braunschweig)

Pflanzenschutz im Speisekartoffelanbau



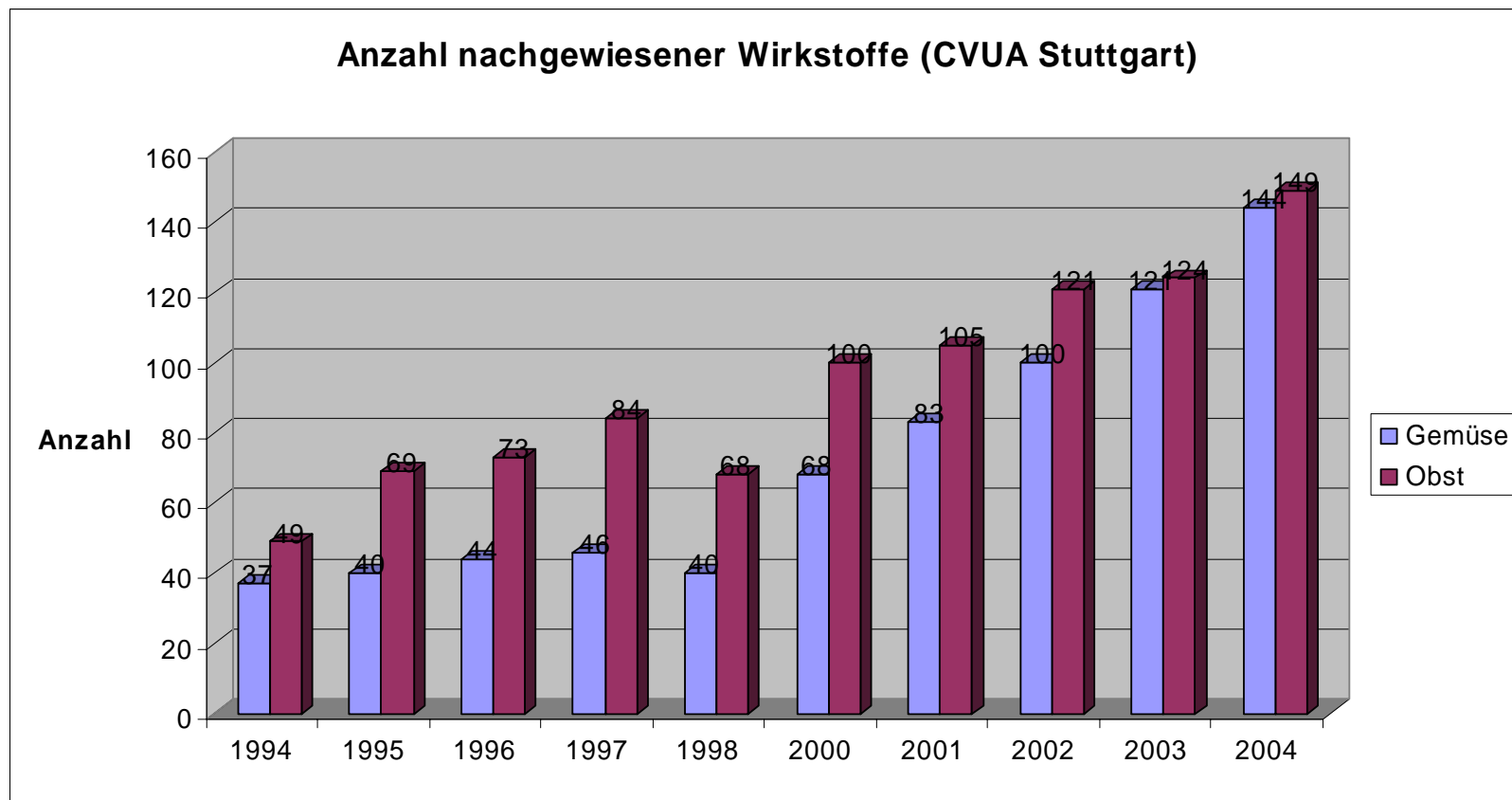
(Quelle: Prof. Zwerger, Biologische Bundesanstalt, Braunschweig)

Ursachen für Mehrfachrückstände: 2. Neuere/empfindlichere Analysetechnik

- **Beispiel: CVUA Stuttgart**

1994: ca. **100** analysierbare Stoffe / 955 Proben (46 % positiv)

2004: ca. **350** analysierbare Stoffe / 2156 Proben (75 % positiv)



(Quelle: Dr. Schüle, CVUA Stuttgart, 2005)

Eine verbesserte Analytik vergrößert die Chance, Mehrfachrückstände zu finden

Theoretische Kombinationsmöglichkeiten für Doppelbefunde

2 Pestizide (A,B):	AB	1
3 Pestizide (A,B,C):	AB, AC, BC	3
4 Pestizide (A,B,C,D):	AB, AC, AD, BC, BD, CD	6
5 Pestizide (A,B,C,D,E):	AB, AC, AD, AE, BC, BD, BE, CD, CE, DE	10

2,5-fachen Analysenumfang = zehnfache Chance für Doppelbefunde!

Theoretische Kombinationsmöglichkeiten für Mehrfachbefunde

Allgemeine Berechnungsformel:

$$\binom{n}{k} = \frac{n!}{k! \cdot (n-k)!}$$

(Quelle: Dr. Alder, BfR)

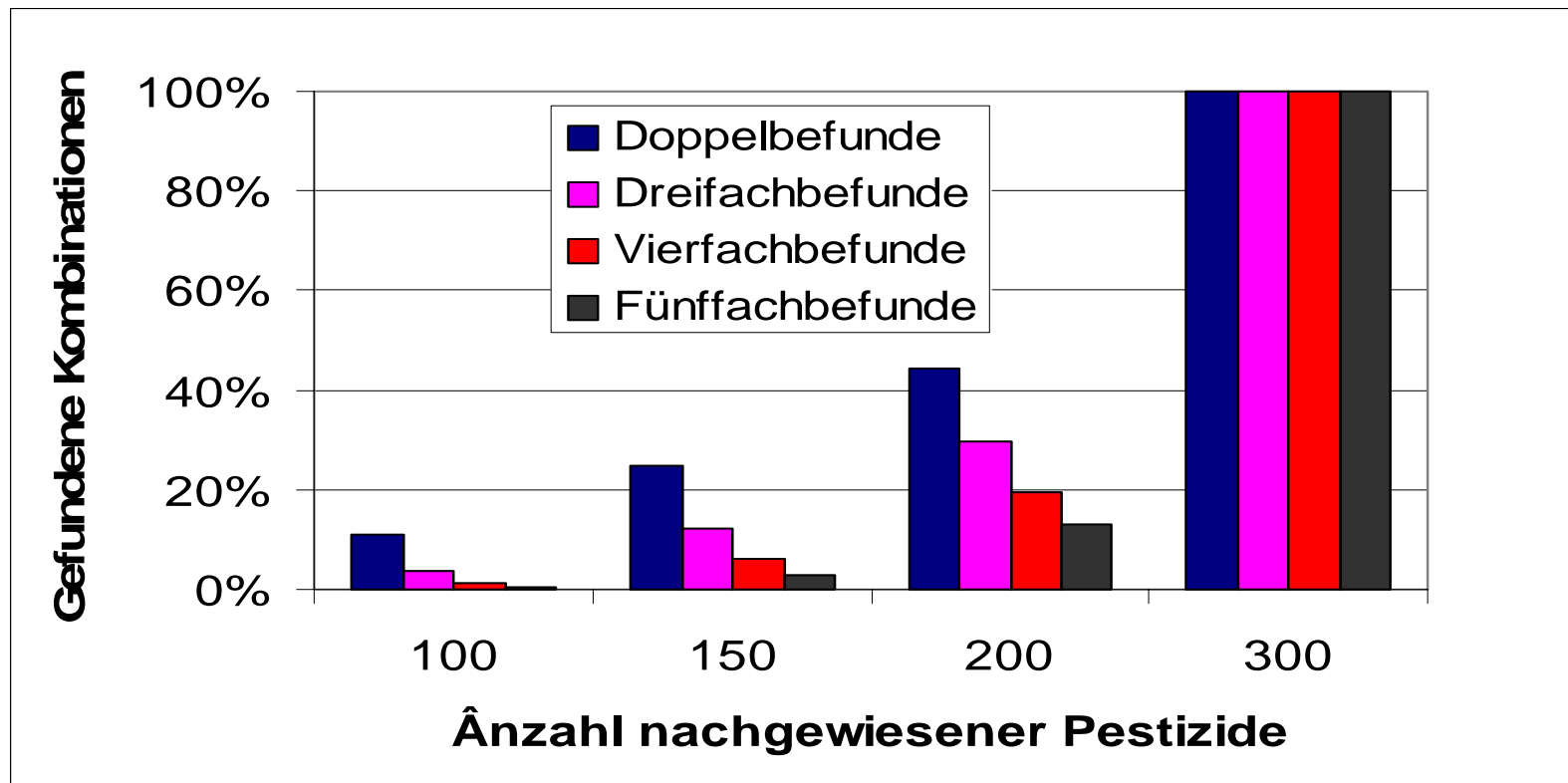
Anteil der in der Vergangenheit nachweisbaren Mehrfachkombinationen

Annahme:

In den in Deutschland untersuchten Lebensmitteln können heute ca. 300 Pestizide nachgewiesen werden.

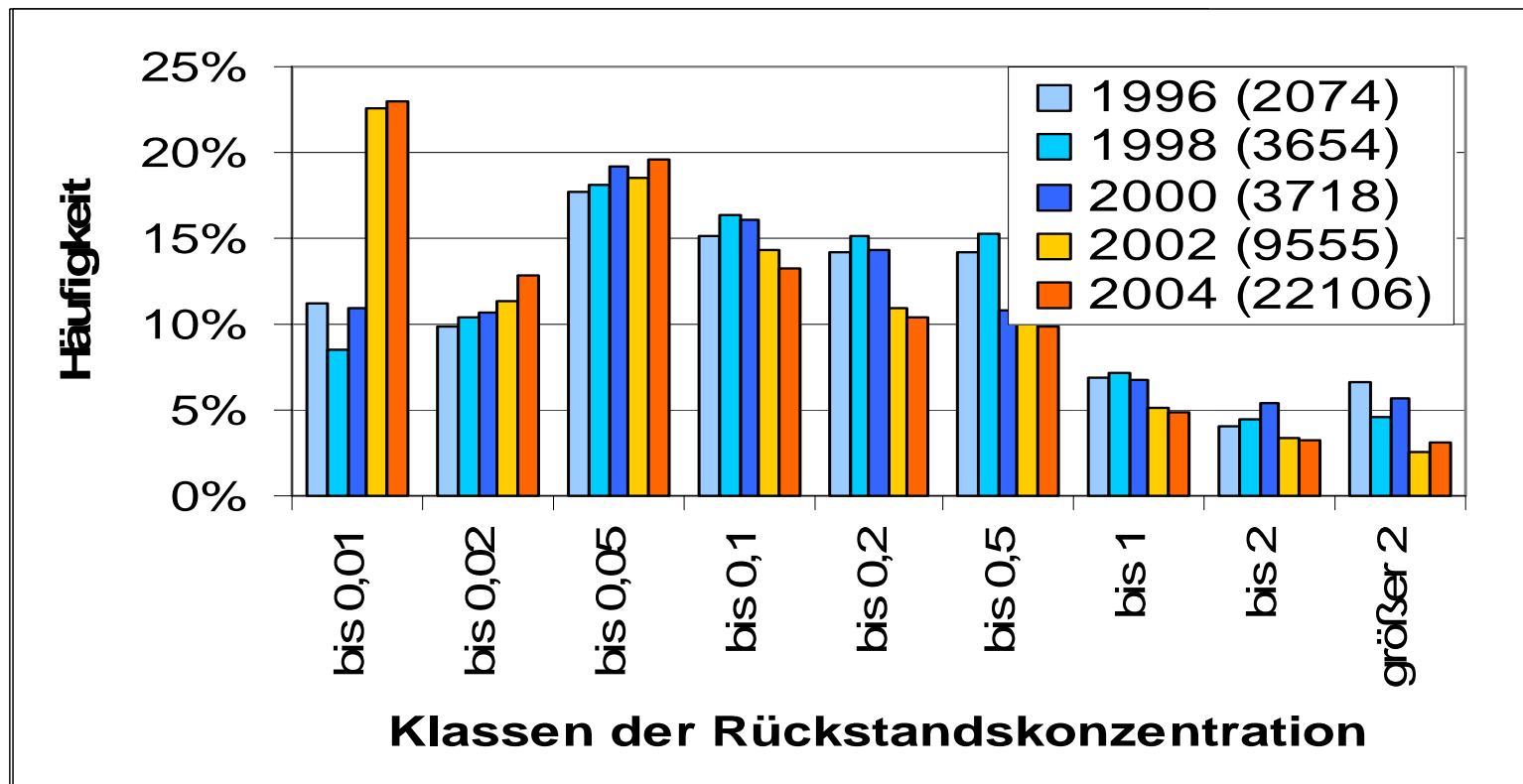
Ergebnis:

Wird nur auf 150 Pestizide untersucht, sind nur 6 bzw. 3% der theoretisch möglichen Vier- und Fünffach-Befunde nachweisbar.



(Quelle: Dr. Alder, BfR)

Entwicklung der an die EG gemeldeten, positiven Rückstandsbefunde (bis 2000 und nach 2000)












2001: Beginn der Nutzung der LC-MS(/MS) in der Rückstandsanalytik!

Quelle: Table C: Notifications of the results of Check sampling (Surveillance Sampling) of the National Programme to the European Commission; BVL u. Dr. Alder (BfR)

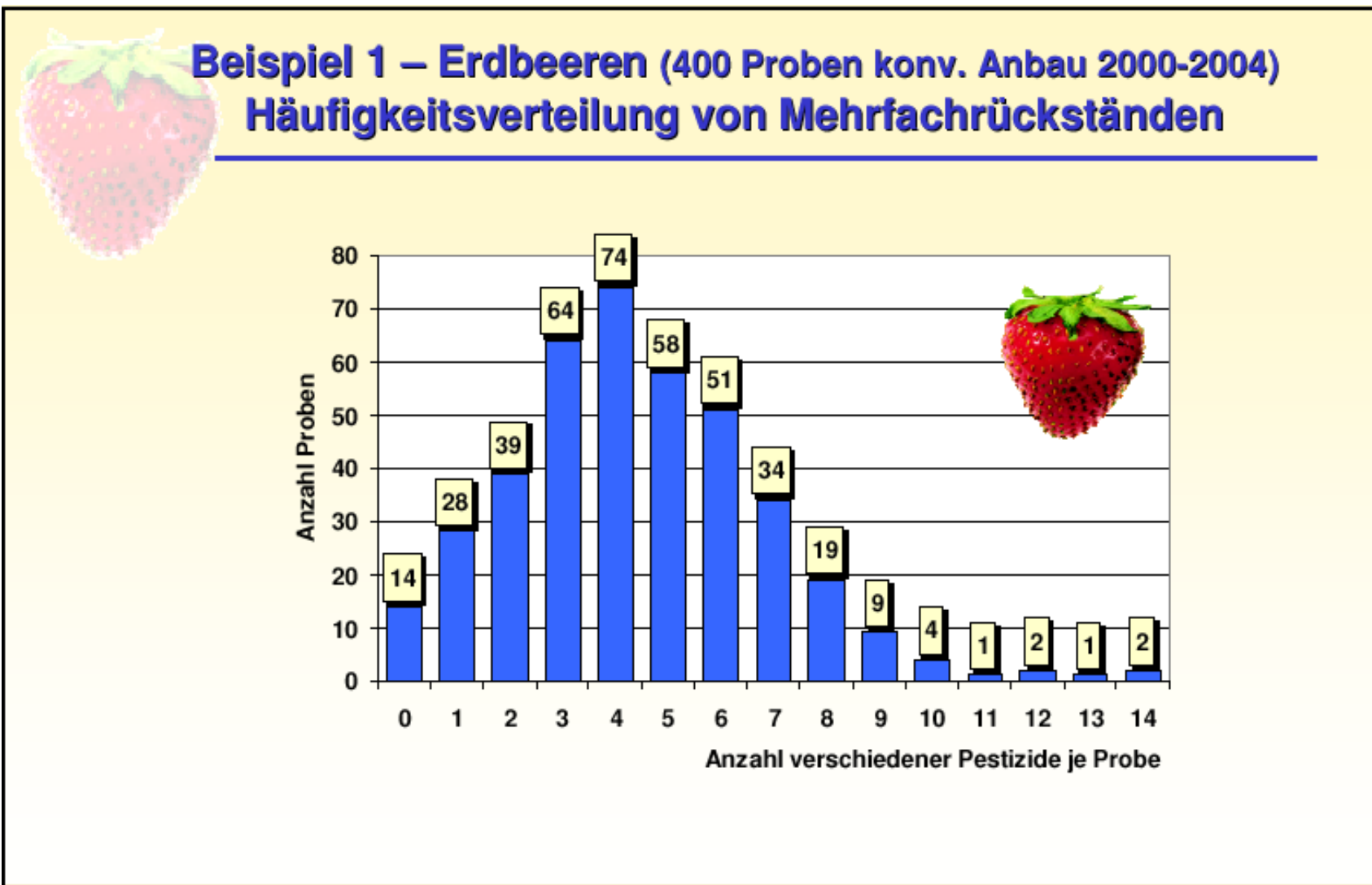
Lebensmittel mit häufigen Mehrfachrückständen

(Quelle: BVL; nationale Berichterstattung 2003)

Tafeltraube	65 %				
Erdbeere	56 %				
Johannisbeere	52 %				
Mandarine	69 %				
Orange	53 %				
Zitrone	43 %				
				Paprika	41 %
				Salat	40 %
 Apfel	38 %				
 Birne	37 %				
				Tomate	24 %

(Es sind nur Lebensmittel berücksichtigt, bei denen >100 Proben untersucht wurden)

Mehrfachrückstände in Lebensmitteln



(Quelle: Dr. Schüle, CVUA Stuttgart)

Risikobewertung - Risikomanagement

- **Gefahren-Identifizierung, Dosis-Wirkungsbeziehung**
Identifizierung des NOAEL
Ableitung der Referenzdosis (ADI, ARfD)
- **Expositionsabschätzung**
Abschätzung der akuten / chronischen Wirkstoff-Aufnahme
- **Risiko-Charakterisierung**
Risiko = Schadensausmaß \times Eintrittswahrscheinlichkeit
Margin of Safety (MOS) = NOAEL : Exposition
- **Risiko-Management**
Reduzierung der zulässigen Höchstmenge
Rücknahme der Zulassung oder des Anwendungsgebietes

Problematik der Risikobewertung bei Mehrfachrückständen von Pestiziden

- **Toxizitätsprüfungen** für werden im Rahmen des Zulassungsverfahrens grundsätzlich für den **einzelnen Pestizid-Wirkstoff** durchgeführt
- Die für die Risikobewertung verwendeten **Grenzwerte** (ADI, ARfD) werden in aller Regel für den **einzelnen Pestizid-Wirkstoff** abgeleitet
- Der **Verbraucher** ist in der Realität jedoch immer gegenüber **mehreren Pestizid-Wirkstoffen** in/auf Lebensmitteln exponiert
- **Kann das Risiko für den Verbraucher auf der Basis der Kenntnisse für Einzelstoffe adäquat bewertet werden ?**

Toxikologische Bewertung von Pestiziden (1)

Erforderliche Daten für Wirkstoffe (Richtlinie 91/414/EWG)

- **Kinetik** (Absorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung)
- **Akute Toxizität** (oral, dermal, inhalativ)
Hautreizung, Augenreizung, Sensibilisierung
- **Subakute/subchronische Toxizität**
- **Genotoxizität** (*in vitro*, *in vivo*)
- **Chronische Toxizität und Kanzerogenität**
- **Reproduktionstoxizität** (Mehrgenerationenstudien, Entwicklungstoxizität)
- **Neurotoxizität** (akut, subchronisch); verzögerte Neurotoxizität
- **Spezielle Untersuchungen** (Toxizität von Metaboliten; endokrine Wirkungen; Immuntoxizität)
- **Humandaten** (Effekte bei beruflicher Exposition, Vergiftungsfälle, epidemiologische Studien, gezielte Prüfung am Menschen)

Toxikologische Bewertung von Pestiziden (2)

Gefahren-Identifizierung, Dosis-Wirkungsbeziehungen

- **Identifizierung der toxischen Wirkungen**

 - Zielorgan(e)

 - Kritischer Effekt

 - Wirkungsmechanismus

 - Schwellenwert

- **Relevante bzw. empfindlichste Spezies**

 - Speziesunterschiede (qualitativ, quantitativ)

 - Extrapolation auf den Menschen möglich ?

- **Dosis-Wirkungsbeziehungen**

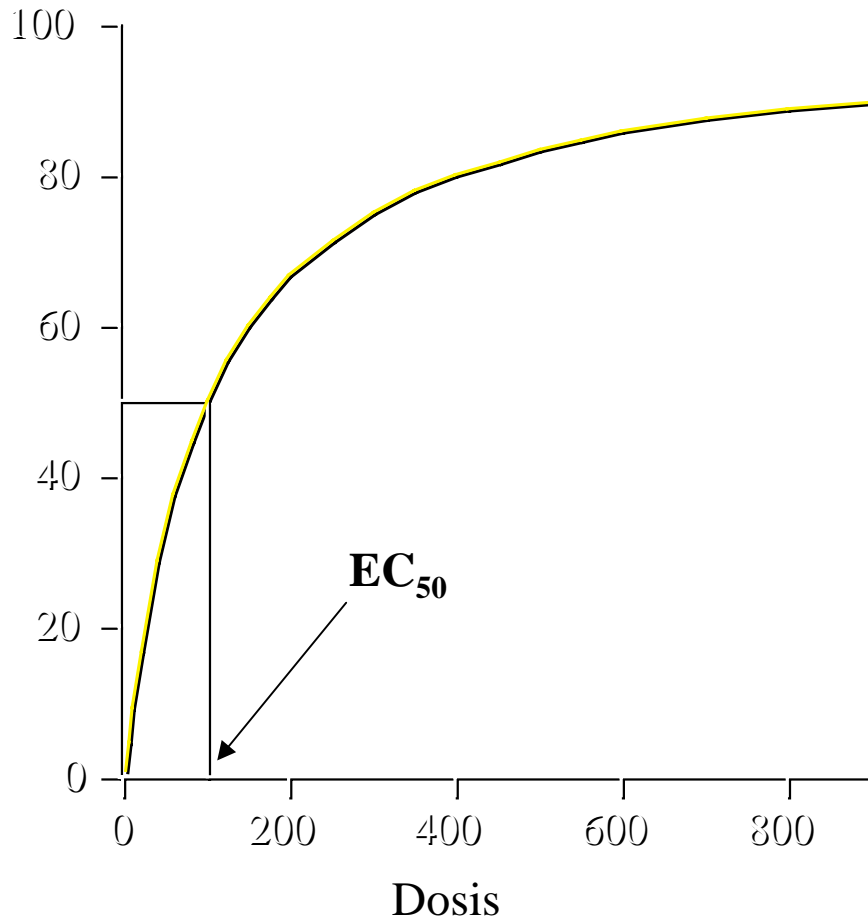
 - Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve

 - LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)

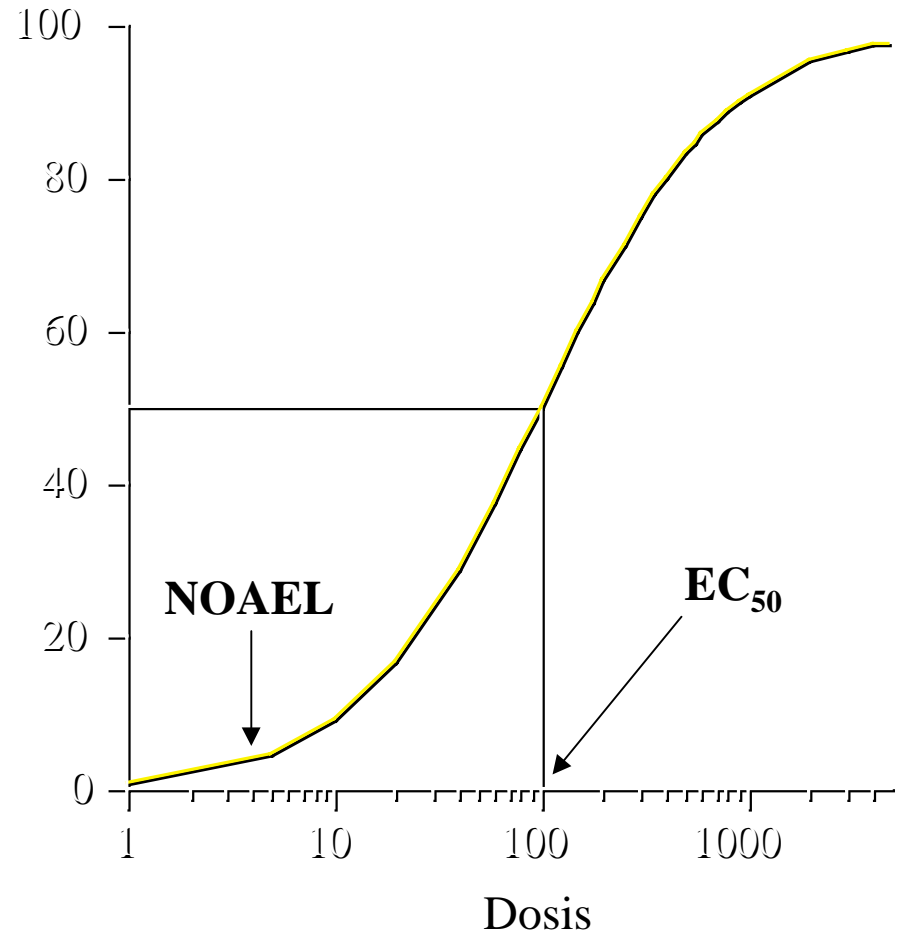
 - NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)

Dosis-Wirkungskurve

Wirkung (%)



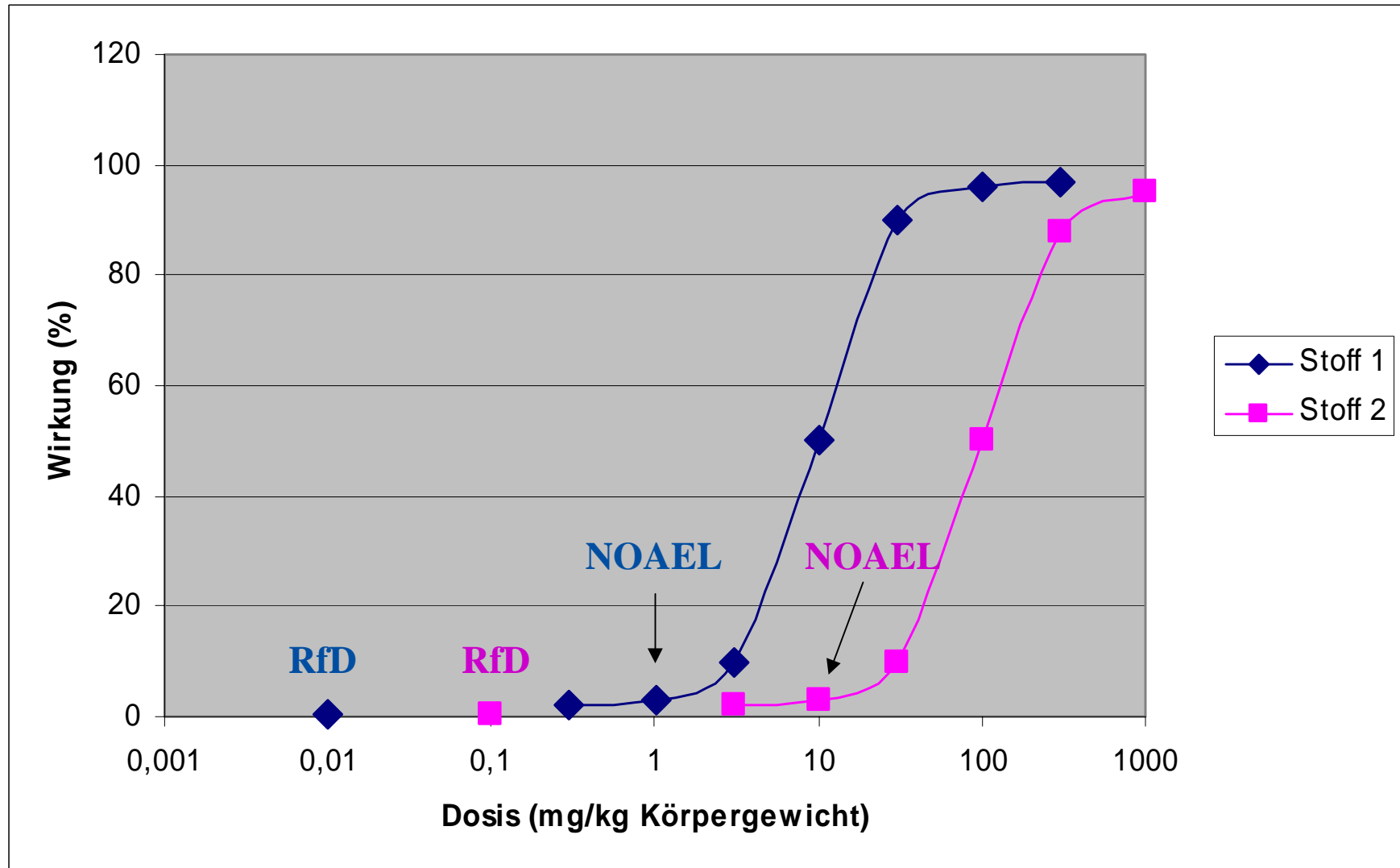
Wirkung (%)



Toxikologische Bewertung von Pestiziden (3) Ableitung von Referenzdosen (“Grenzwerten“)

- **Referenzdosis = NOAEL / “Unsicherheitsfaktor“**
Unsicherheitsfaktor: üblicherweise 100 (d.h. 10 x 10)
- Unsicherheitsfaktor für **Interspezies-Differenz**
2,5 (Toxikodynamik) x **4,0** (Toxikokinetik)
- Unsicherheitsfaktor für **Intraspezies-Differenz**
3,2 (Toxikodynamik) x **3,2** (Toxikokinetik)
- Eventueller zusätzlicher Unsicherheitsfaktor
 - 1-10 (z.B. Kanzerogenität, Mutagenität, Teratogenität)
 - 1-10 (z.B. Extrapolation LOAEL ==> NOAEL)
 - 1-10 (z.B. Qualität, Vollständigkeit der Daten)

Dosis-Wirkungskurven: NOAEL, Referenzdosis (RfD)



Toxikologische Bewertung von Pestiziden (4)

Acceptable Daily Intake (ADI), Acute Reference Dose (ARfD)

- *”**Acceptable daily intake:** The daily dosage of a chemical which, during an **entire lifetime**, appears to be without appreciable risk on the basis of all the facts known at the time. 'Without appreciable risk' is taken to mean the practical certainty that injury will not result even after a lifetime of exposure. The acceptable daily intake is expressed in milligrams of the chemical, as it appears in the food, per kilogram of body weight (mg/kg/day).”*
(FAO/WHO JMPR, 1962)
- *”The **ARfD** of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking-water, normally expressed on a body-weight basis, that can be ingested in a period of **24 h or less**, without appreciable health risk to the consumer, on the basis of all the known facts at the time of evaluation.”*
(FAO/WHO JMPR, 2002)

Konzepte zur Bewertung von Kombinationswirkungen

Übersicht

- Einfach **ähnliche Wirkung**
Simple similar action (*simple joint action*)
==> *concentration/dose addition*
- Einfach **unähnliche Wirkung**
Simple dissimilar action (*simple independent action, independent joint action*)
==> *effect/response addition*
- **Wechselwirkung (*interaction*)**
Potentiation (*synergism, supra-additivity*)
==> *greater than additive effect*
Antagonism (*sub-additivity*)
==> *less than additive effect*

Übersichtsarbeiten (Auswahl) zur Bewertung von Kombinationswirkungen

- **Bliss, 1939:** The toxicity of poisons applied jointly. Ann Appl Biol 26:585-615
- **Plackett RL, Hewlett PS, 1952:** Quantal responses to mixtures of poisons. J Royal Stat Soc, Series B, 14:143-163
- **Cassee FR, Groten JP, van Bladeren PJ, Feron VJ, 1998:** Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. Crit Rev Toxicol 28:73-101
- **UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (Working Group on Risk Assessment of Pesticides and Similar Substances), 2002:** Risk assessment of mixtures of pesticides and similar substances.
- **Health Council of the Netherlands, 2002:** Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. Publication No. 2002/05.
- **Danish Veterinary and Food Administration, 2003:** Combined actions and interactions of chemicals in mixtures. The toxicological effects of exposure to mixtures of industrial and environmental chemicals.
- **Groten JP, Cassee FR, van Bladeren PJ, de Rosa CT, Feron VJ, Sühnel J, 2004:** Mischungen chemischer Stoffe. In: Marquardt H, Schäfer S (Hrsg) Lehrbuch der Toxikologie, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 287-302.

Übersicht: Stoffe mit ähnlicher Wirkung

- Die Einzelkomponenten der Mischung wirken im einfachsten Fall in gleicher Weise und beeinflussen sich gegenseitig nicht
- Die Stoffe haben in der Regel folgende Gemeinsamkeiten:
 - gleicher **kritischer Effekt**
 - gleicher **Wirkungsmechanismus** (gleiches **molekulares Target** im selben **Zielorgan**)
- Konsequenz: **Dosis-Additivität**
- Der Kombinationseffekt ergibt sich aus der **Summe der relativen Dosen** (d.h. unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Potenz) der einzelnen Stoffe in der Mischung

Übersicht: Stoffe mit unähnlicher Wirkung

- Die Einzelkomponenten der Mischung wirken im einfachsten Fall in unterschiedlicher Weise und beeinflussen sich gegenseitig nicht
- Die Stoffe haben in der Regel:
 - unterschiedliche **kritische Effekte**
 - unterschiedliche **Zielorgane**
 - unterschiedliche **Wirkungsmechanismen** (unterschiedliche molekulare Targets)
- Konsequenz: **Effekt-Additivität**
- $E^{AB} \dots (d_A, d_B, \dots) = E^A(d_A) + E^B(d_B) + \dots$

Übersicht: Stoffe mit Wechselwirkungen

- Der einer Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus kann physiko-chemischer, toxikokinetischer und/oder toxikodynamischer Natur sein
- **Physiko-chemische Interaktion**
 - z.B. Komplexbildung mit Mineralstoffen
- **Toxikokinetische Interaktion**
 - Absorption, Verteilung, Ausscheidung
 - Metabolismus (Enzyminduktion, Enzymhemmung)
- **Toxikodynamische Interaktion**
 - Rezeptorbindung

Beispiele für Stoffe mit ähnlicher Wirkung (und gleichem Wirkungsmechanismus)

- **Organophosphate** (Insektizide)
Effekt: Neurotoxizität (ChE-Hemmung; langsam/nicht reversibel)
- **N-methyl-Carbamate** (Insektizide)
Effekt: Neurotoxizität (ChE-Hemmung; schnell reversibel)
- **Pyrethroide** [Insektizide]
Effekt: Neurotoxizität (verlängerte Öffnung der Na⁺-Kanäle)
- **Ethylen-bis-Dithiocarbamate** (Fungizide)
Effekt: Thyreostase (Hemmung der T4-Synthese durch ETU)
- **Methyl-Benzimidazol-Carbamate** (Fungizide)
Effekt: Mutagenität, Reproduktionstoxizität (Mitosehemmung)

Bewertungskonzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (1) Summen-Höchstmengen, Gruppen-ADI

Summen-Höchstmengen (RHmV)

- Dithiocarbamate
- Azocyclotin/Cyhexatin
- Benomyl/Carbendazim/Thiophanat-methyl
- Captan/Folpet
- Dazomet/Metam-Natrium/MITC
- Diuron/Linuron/Neburon

Gruppen-ADI (WHO)

- Ethylen-bis-Dithiocarbamate: Mancozeb/Maneb/Metiram/Zineb
- Dimethyl-Dithiocarbamate: Ferbam/Ziram

Bewertungskonzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (2) Hazard Index

- Für die einzelnen Stoffe in der Mischung werden “**Hazard-Quotienten**“ errechnet und dann addiert.
- $HI = (D_A/RfD_A) + (D_B/RfD_B) + (D_C/RfD_C) + \dots$
- “*The assumption of dose addition is most clearly **justified** when the **mechnisms of action** of the compounds under consideration are known to be the **same**.*“
- “*Dose addition for **dissimilar effects** does **not** have strong **scientific support**, and, if done, should be justified on a case-by-case basis in terms of biological plausability.*“

(US EPA, 1986: Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures)

Bewertungskonzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (3) Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren

Beispiel: Summenbewertung von Organophosphaten

- **Toxikologischer Endpunkt**

- Ideal: ChE-Hemmung (Gehirn)
- Geeignet: ChE-Hemmung (Erythrozyten)
- Nicht geeignet: ChE-Hemmung (Plasma); andere Effekte

- **Ausgangspunkt** in der Dosis-Wirkungsbeziehung:

- Ideal: PBTK (physiologically based toxicokinetic) modelling
- Gut geeignet: Benchmark-Dosis (BMD_{05} , BMD_{10})
- Weniger gut geeignet: NOAEL, LOAEL
- Nicht geeignet: Grenzwerte (ADI, ARfD)

USA: Cumulative Risk Assessment (1)

Organophosphorus Pesticides

- **Selected endpoint**
 - Brain ChE inhibition (female rat)
 - BMD₁₀ for oral route
 - Studies of a duration of 21 days or greater

- **Index chemical**
 - Methamidophos

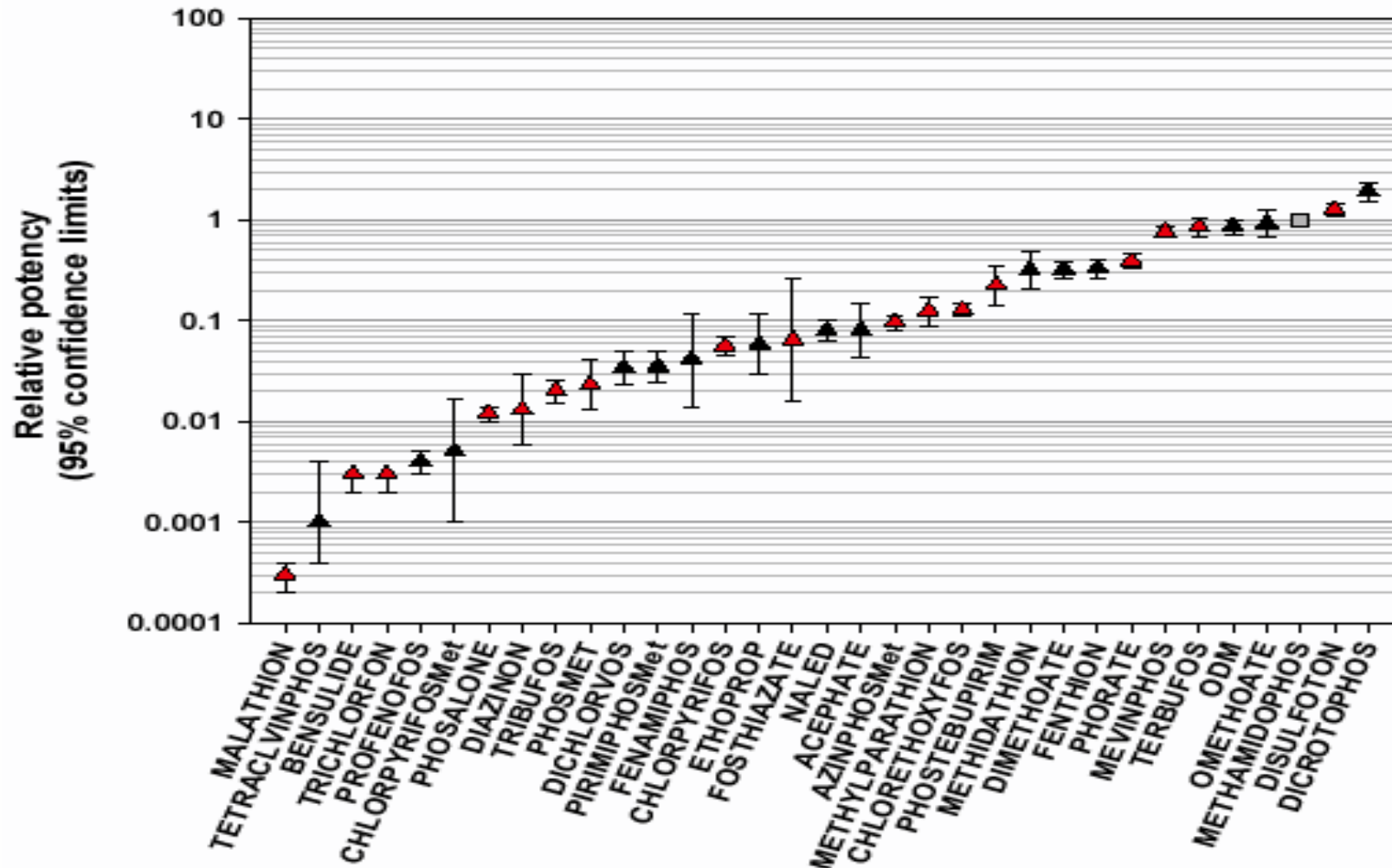
- **Relative Potency Factor** (oral route)
 - Malathion (0.0003)
 - Methamidophos (1.0)
 - Dicrotophos (1.93)

(US EPA: Revised OP Cumulative Risk Assessment - 6/11/02)

USA: Cumulative Risk Assessment (2)

Organophosphorus Pesticides

Relative Potency Factors
for Female Brain ChE Activity



Cumulative Exposure to Organophosphate (OP) Pesticides

(Duggan et al., Regul Toxicol Pharmacol 37:382, 2003)

Pesticide	Diet	Water	Residential	Total [$\mu\text{g}/\text{kg bw}$]
Acephate	0.089	0.024	1.06	1.18
Azinphos-methyl	0.195	0.125		0.32
Chlorpyrifos	0.001	0.116	0.18	0.297
Diazinon	0.02	0.0952	0.0036	0.119
Dichlorvos	0.002	0.00104	2.2	2.20
Disulfoton	0.003	0.0211	16.5	16.5
Fenthion	0.094	0.00329	1.5	1.60
Malathion	0.191	1.67	0.81	2.67
Naled	0.032	0.0173	0.017	0.0663
Tetrachlorvinphos	0.1		0.12	0.22
Trichlorfon	0.025	2.61	1.3	3.94
<i>Sum</i>	<i>0.75</i>	<i>4.68</i>	<i>23.69</i>	<i>29.11</i>
Total OPs (n=23-25)	1.167	5.99		
	(0.31 - when corrected for toxic potency)			

Methamidophos: ADI = 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ (US EPA) bzw. 4 $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ (WHO)

Einfluss der Reihenfolge der Exposition bei der Kombinationswirkung von Organophosphaten

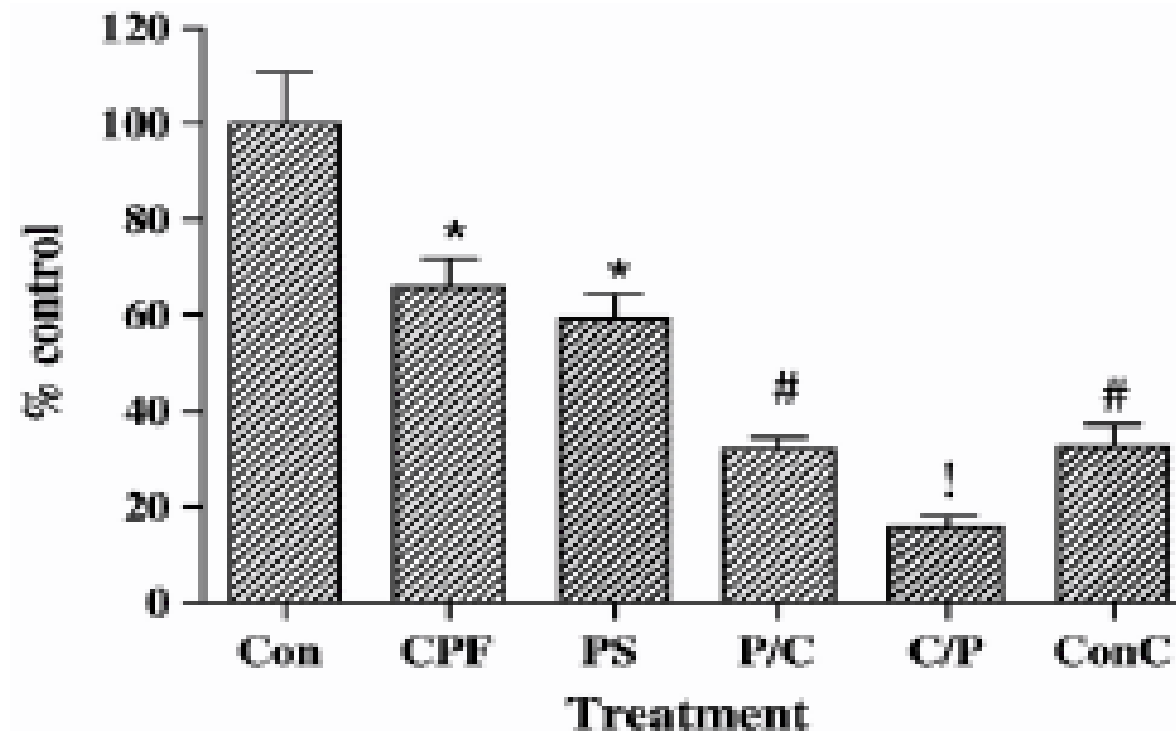


Fig. 3. In vivo interactive effects of lower dosages of parathion (PS, 0.35 mg/kg) and chlorpyrifos (CPF, 2 mg/kg) on cortical cholinesterase (ChE) activity.

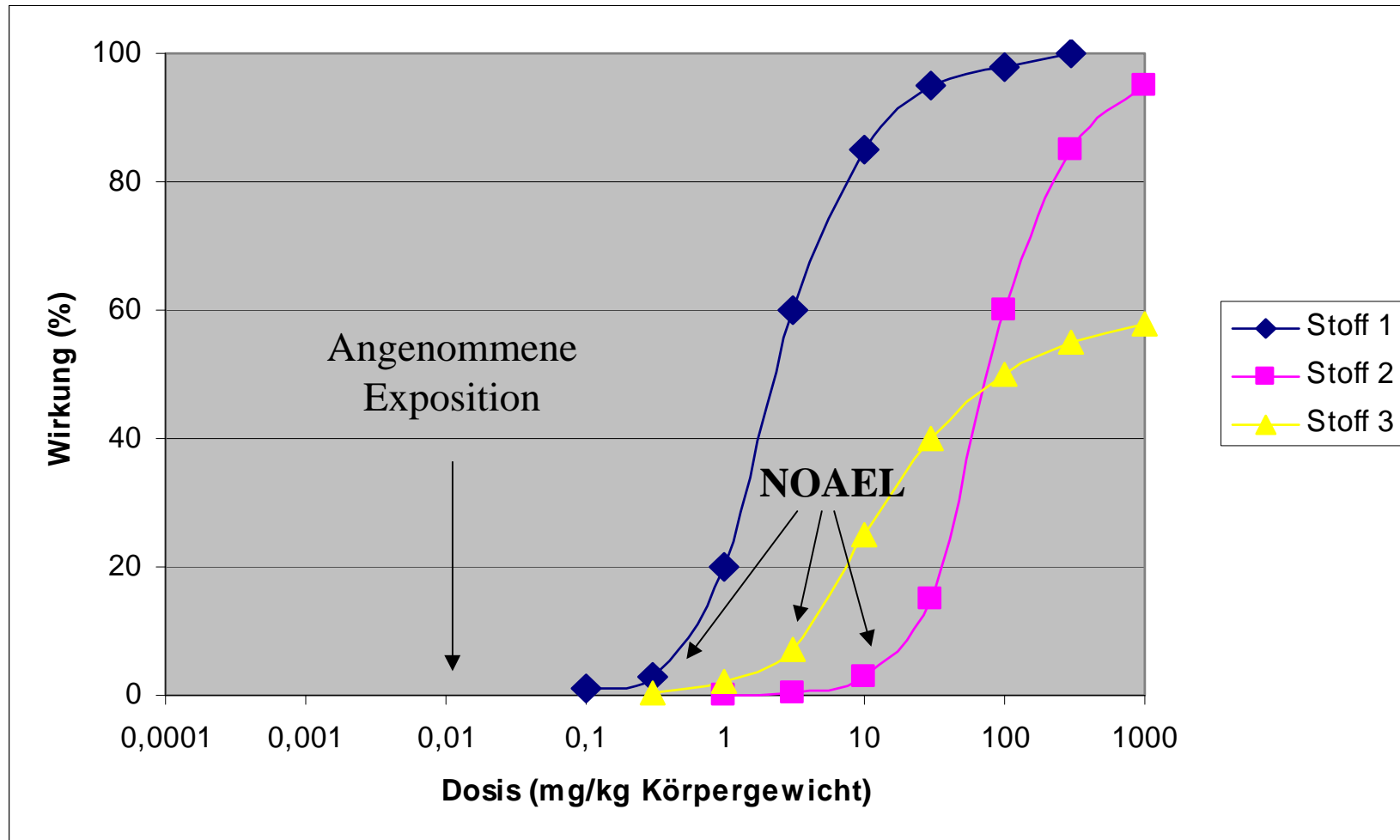
Con: vehicle control; CPF: CPF only; PS: PS only; P/C: PS at time 0, CPF 4 h later; C/P: CPF at time 0, PS 4 h later; Con C: CPF and PS given concurrently.

(Quelle: Kacham et al., 2006. *Toxicol Appl Pharmacol* 210, 142-149)

Stoffe mit unähnlicher Wirkung / Wechselwirkung: Erkenntnisse aus In-vivo-Studien

- **Kombinationswirkungen** von Stoffen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, die bei deutlich **toxischen Dosen** nachzuweisen sind, erlauben keine Aussage über Art und Stärke der Effekte bei nicht-toxischen Dosen.
- Gemische von Stoffen mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** zeigen **allenfalls partielle Additivität** der Effekte, wenn die Dosen der einzelnen Stoffe dem jeweiligen **NOAEL** entsprechen.
- Gemische von Stoffen mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** zeigen **keine Additivität oder Potenzierung** der Effekte, wenn die Dosen der einzelnen Stoffe **unterhalb** des jeweiligen **NOAEL** liegen.

Beispiel: Summenbewertung von Stoffen mit unähnlicher Wirkung



Das Gesamtrisiko der Mischung wird durch den “gefährlichsten” Wirkstoff (Stoff 1) bestimmt.

Bewertungskonzept für Stoffe mit unähnlicher Wirkung: Hazard Index

- Für Stoffe mit unähnlicher Wirkung wird von einigen Organisationen der **Hazard Index** (HI) als Bewertungskonzept vorgeschlagen:

$$HI = (D_A/RfD_A) + (D_B/RfD_B) + (D_C/RfD_C) + \dots$$

- **Problem:** Der Hazard Index ist ein nur eingeschränkt brauchbares Maß für die Toxizität einer Mischung von Stoffen, da die Referenzdosen der Einzelstoffe wesentlich durch die verwendeten Sicherheitsfaktoren und die geprüften Dosierungen beeinflusst werden.

Sicherheitsfaktoren (SF) für ADI-Werte der WHO

Wirkstoff	ADI	Jahr	SF	Studie
Methomyl	0,02	2001	5	Human/akut
Chlorpyrifos	0,01	1999	10	Human/9 Tage
Mevinphos	0,0008	1996	20	Human/30 Tage
Abamectin	0,002	1997	50	Ratte/Multigen.
Azinphos-methyl	0,005	1991	100	Ratte/Multigen.
Dicloran	0,01	1998	200	Hund/2 Jahre
Chlorpropham	0,03	2000	300	Ratte/90 Tage
Dimethoate	0,002	1996	500	Ratte/Multigen.
Ziram	0,003	1996	1000	Ratte/2 Jahre
Carbaryl	0,008	2001	2000	Maus/Kanzerogen.

Beispiel: Mehrfachrückstände in Tafeltrauben

Expositionsabschätzung für Kinder (16,15 kg KG)

Wirkstoff (Typ)	Höchstmenge (mg/kg)	Rückstand (mg/kg)	Aufnahme (mg/kg KG)	% ARfD
Carbofuran (I,A)	0,1	0,032	0,0021 [0,0023]	23,3
Chlorpyrifos-methyl (I,A)	0,2	0,013	0,00085 [0,0000051]	0,9
Dichlorvos (I,A)	0,1	0,004	0,00026 [0,0000975]	5,2
Parathion-methyl (I)	0,02	0,021	0,0014 [0,0021]	4,6
Summe *			[0,0045] *	[90 / 4,5] #
Cypermethrin (I,A)	0,5	0,026	0,0017	0,9
Azoxystrobin (F)	2,0	0,065	0,0043	n.n.
Cyprodinil (F)	2,0	0,57	0,037	37,3
Fenhexamid (F)	5,0	0,31	0,020	n.n.
Fludioxonil (F)	2,0	0,26	0,017	n.n.
Hexaconazol (F)	0,1	0,015	0,00098	3,9
Penconazol (F)	0,2	0,009	0,00059	0,3
Procymidon (F)	5,0	0,013	0,00085	2,4
Quinoxifen (F)	1,0	0,031	0,002	n.n.

* Kumulative Exposition; Verwendung der RPFs von Boon & van Klaveren (2003);

Index-Wirkstoff: Acephat; ARfD = 0,005 mg/kg KG (US EPA) bzw. 0,1 mg/kg KG (WHO)

Beispiel: Summenbewertung von 7 Stoffen mit gleicher Wirkung

- Acetylcholinesterase-(AChE-)Hemmung im Gehirn:
 - LOAEL (Tierexperiment): 20 % Hemmung
 - NOAEL (Tierexperiment): 3 % Hemmung
- Wirkstoff 1: Rückstandsaufnahme = **1 x ARfD**
==> AChE-Hemmung = **0,03 %**
- Wirkstoff 2: Rückstandsaufnahme = **1 x ARfD**
==> AChE-Hemmung = **0,03 %**
- Wirkstoffe 3-7: Rückstandsaufnahme = jeweils **0,1 x ARfD**
==> AChE-Hemmung = **0,015 %**
- **Summenwirkung: AChE-Hemmung = 0,075 %**
- **Bewertung: Eine gesundheitsschädliche Wirkung ist nicht anzunehmen.**

Schlussfolgerungen (1)

- Für Stoffe mit **gleichem Wirkungsmechanismus** ist eine **kumulative Risikobewertung** wissenschaftlich zu begründen, da für diese Stoffe additive Wirkungen im gesamten Dosisbereich anzunehmen sind.
- Die kumulative Risikobewertung sollte auf der Basis von **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren** unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungsbeziehungen erfolgen.
- Nur für **Organophosphate** und **Carbamate** liegen derzeit ausreichende Daten (**Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren**) für eine kumulative chronische Risikobewertung vor.

Schlussfolgerungen (2)

- Um Kombinationswirkungen für weitere Pestizide mit gleichem Wirkungsmechanismus auf der Grundlage wissenschaftlicher Kriterien bewerten zu können, sind zusätzliche **In-vivo-Untersuchungen** erforderlich:
 - zur Identifizierung des **Wirkungsmechanismus**
 - zur Ableitung der **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren**.
- Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren, die aus In-vitro-Untersuchungen abgeleitet wurden, können nicht ohne weiteres auf In-vivo-Verhältnisse über-tragen werden.

Schlussfolgerungen (3)

- Für Stoffe mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** ist eine **kumulative Risikobewertung** unter Verwendung einfacher Rechenansätze wissenschaftlich **nicht** zu begründen, da für diese Stoffe bei Exposition im “**Verbraucher-relevanten**“ **Dosisbereich** keine additiven oder über-additiven Wirkungen anzunehmen sind.
- Für Kombinationswirkungen von **Stoffen mit unähnlicher Wirkung** wird das Gesamtrisiko durch das Risiko des “gefährlichsten“ einzelnen Stoffes in der Mischung bestimmt.
- Eine umfassende gesundheitliche Risikobewertung müsste auch Kombinationswirkungen durch **andere Rückstände in Lebensmitteln** (z.B. Tierarzneimittel, Zusatzstoffe, Kontaminaten) berücksichtigen.

DANKE FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

Rudolf Pfeil

Ursula Banasiak

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de