

## Formetanat-Rückstände in Salatgurken stellen kein Gesundheitsrisiko dar

Stellungnahme Nr. 013/2011 des BfR vom 21. April 2011

In einer Probe Salatgurken aus Spanien hat die Lebensmittelüberwachung des Landes Berlin/Brandenburg Rückstände des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs Formetanat in Höhe von 0,13 mg/kg (maximal zulässig sind 0,05 mg/kg) nachgewiesen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob durch die gemessene Rückstandsmenge eine Gesundheitsgefährdung für Verbraucher besteht.

Das Institut hat auf Basis verschiedener Verzehrdaten abschätzt, wie viel Formetanat Verbraucher aus den belasteten Gurken aufnehmen würden. Es kommt bei dieser Expositionsabschätzung zu dem Ergebnis, dass die akute Referenzdosis (ARfD) für Kinder überschritten wird. Die ARfD gibt die Menge eines Stoffes an, die bei einer Mahlzeit oder bei mehreren Mahlzeiten über einen Tag ohne erkennbares Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufgenommen werden kann. Allein aus der Überschreitung der akuten Referenzdosis ist aber noch kein Gesundheitsrisiko abzuleiten. Für die Bewertung einer möglichen Gesundheitsgefahr ziehen die Toxikologen den Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MOS) heran. Dieser gibt den Abstand zwischen der Dosis, die im Tierversuch ohne erkennbare schädliche Wirkung aufgenommen werden kann, und der geschätzten Aufnahme der Substanz durch die Verbraucher an. Im vorliegenden Fall ist trotz Überschreitung der Referenzdosis der Sicherheitsabstand groß genug, so dass eine Gesundheitsgefährdung durch den Verzehr der belasteten Salatgurken – auch für Kinder – unwahrscheinlich ist.

Die Abschätzung des Ausschöpfungsgrades der akuten Referenzdosis ist ein Modell, das eine Aussage darüber erlaubt, ob eine Gesundheitsgefährdung möglich ist. Aber auch wenn die vollständige Ausschöpfung der Referenzdosis noch keine Gesundheitsgefährdung bedeutet, muss die Ware vom Markt genommen werden, wenn zulässige Rückstandshöchstgehalte von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen überschritten wurden.

Generell ist festzustellen, dass die Zahl der Lebensmittelproben aus Deutschland oder der EU, in denen unzulässig hohe Rückstände an Pflanzenschutzmitteln nachgewiesen werden, kontinuierlich abnimmt. Im Jahr 2009 hat die Quote der Beanstandungen bei Erzeugnissen aus Deutschland und den übrigen EU-Mitgliedsstaaten erstmals ein einheitlich niedriges Niveau erreicht. Dies ist das zentrale Ergebnis der „Nationalen Berichterstattung Pflanzenschutzmittelrückstände in Lebensmitteln 2009“, die das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) veröffentlicht hat.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Das Landeslabor Berlin-Brandenburg hat in einer Probe Salatgurken aus Spanien Rückstände des Wirkstoffes Formetanat (bestimmt als Formetanat-hydrochlorid) in Höhe von 0,13 mg/kg nachgewiesen. Das BfR wurde gebeten, eine toxikologische Bewertung des ermittelten Rückstands vorzunehmen.

### 2 Ergebnis

Die Abschätzungen der akuten Exposition gegenüber Formetanat-Rückständen aus den Gurken ergeben unter Verwendung deutscher und europäischer Verzehrdaten, dass die ARfD von 0,005 mg/kg KG für Formetanat bei Kindern überschritten wird, wobei die Ausschöpfung der ARfD maximal 152 % beträgt. Bei Erwachsenen führt die akute Exposition zu keiner Überschreitung der ARfD von Formetanat.

Eine Überschreitung der ARfD um bis zu 52 % bei Kindern bedeutet, dass zwischen dem akuten NOAEL im Tierversuch (0,5 mg/kg Körpergewicht) und der errechneten höchsten Exposition (0,0076 mg/kg Körpergewicht) ein Margin of Safety (MOS) von etwa 66 besteht. Für Wirkstoffe wie Formetanat, deren akute Toxizität 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, d.h. für die akute Risikobewertung von Formetanat ist ein MOS von 50 als ausreichend anzusehen. Die WHO würde durch eine zusätzliche Reduktion des Toxikokinetikanteils für die Intraspezies-Differenzen sogar einen noch geringeren Faktor von 25 ableiten.

Daraus ergibt sich, dass nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine akute Gesundheitsgefährdung durch den Verzehr von Salatgurken, die Formetanat-Rückstände in Höhe von 0,13 mg/kg aufweisen, unwahrscheinlich ist.

### 3 Begründung/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 mit der Richtlinie 2007/5/EG vom 07. Februar 2007 in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen. In Deutschland sind derzeit keine Formetanat-haltigen Pflanzenschutzmittel zugelassen.

#### 3.1 Toxikologie Wirkstoff

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 drei Tage nach der Verabreichung wurden 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 LD<sub>50</sub> lag bei Ratten, Mäusen und Hunden bei 18-21 mg/kg Körpergewicht. 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 Hunden 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 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; niedrigste Dosis ohne 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 Spermatogonien von Mäusen negative Ergebnisse lieferten. Insgesamt ergaben die durchgeführten Untersuchungen keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffs.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffs gefunden.

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.

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 (siehe auch EFSA Scientific Report (2006) 69, 1-78, Conclusion on the peer review of formetanate):

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

In der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 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)

### 3.2 Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge (IESTI)

Bei der Untersuchung von Salatgurken aus Spanien wurde vom Landeslabor Berlin-Brandenburg ein Gehalt an Formetanat (bestimmt als Formetanat-hydrochlorid) von 0,13 mg/kg nachgewiesen. Der in Europa geltende Rückstandshöchstgehalt für Formetanat in Gurken beträgt 0,05\* mg/kg und entspricht der analytischen Bestimmungsgrenze. Dieser Höchstgehalt ist bezogen auf folgende Rückstandsdefinition: Summe von Formetanat und dessen Salzen, ausgedrückt als Formetanat-hydrochlorid.

Die Abschätzung der akuten Exposition basiert auf dem gemessenen Rückstand von 0,13 mg/kg (analytische Schwankungsbreite von 50 % wurde nicht berücksichtigt), der ARfD von 0,005 mg/kg KG/Tag und deutschen sowie europäischen Verzehrdaten.

Mit dem deutschen VELs-Modell<sup>1</sup> und der darin berichteten Verzehrsmenge für Gurken errechnet sich für zwei- bis unter fünfjährige Kinder (mittl. Körpergewicht 16,15 kg) eine Formetanat-Aufnahme von 0,00604 mg/kg KG und Tag. Für erwachsene Bevölkerungsgruppen liegen aus Deutschland keine aktuellen Verzehrdaten vor.

Im PRIMo-Modell<sup>2</sup> der EFSA, das Verzehrdaten aus diversen EU-Mitgliedsstaaten und WHO-Regionen beinhaltet, erwiesen sich Kinder aus den Niederlanden (17,1 kg Körpergewicht) und Erwachsene aus den Niederlanden (63 kg Körpergewicht) als diejenigen europäischen Verbrauchergruppen im Kindes- bzw. Erwachsenenalter, bei denen der Gurkenverzehr zur höchsten relativen Aufnahme von Formetanat-Rückständen führt: 0,0076 mg/kg KG und Tag für Kinder und 0,0026 mg/kg KG und Tag für Erwachsene.

<sup>1</sup> Banasiak, U., Hesecker, 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.

<sup>2</sup> Reasoned opinion on the potential chronic and acute risk to consumers health arising from proposed temporary EU MRLs. Calculation model "Acute and chronic consumer exposure REV1". Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), 15. März 2007  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620776373.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620776373.htm)

**Expositionsschätzung für Kinder auf Basis des VELS-Modells (DE, Körpergewicht: 16,15 kg)**

Lebensmittel	gewähltes Perzentil	Verzehrs- menge in g	Gewicht einer Ein- heit in g	HR (mg/kg)	Variabilitäts- faktor	Fall	Aufnahme in mg/kg KG/Tag	Ausschöpfung ARfD (%)
Gurken, roh	97,5	150,0	458	0,13	5	2b	0,00604	<b>120,7</b>

**Expositionsschätzung für Kinder auf Basis des EFSA PRIMo (NL, Körpergewicht: 17,1 kg)**

Lebensmittel	gewähltes Perzentil	Verzehrs- menge in g	Gewicht einer Ein- heit in g	HR (mg/kg)	Variabilitäts- faktor	Fall	Aufnahme in mg/kg KG/Tag	Ausschöpfung ARfD (%)
Gurken	97,5	200,0	411,4	0,13	5	2b	0,0076	<b>152,0</b>

**Expositionsschätzung für Erwachsene auf Basis des EFSA PRIMo (NL, Körpergewicht: 63,0 kg)**

Lebensmittel	gewähltes Perzentil	Verzehrs- menge in g	Gewicht einer Ein- heit in g	HR bzw. HR-P (mg/kg)	Variabilitäts- faktor	Fall	Aufnahme in mg/kg KG/Tag	Ausschöpfung ARfD (%)
Gurken	97,5	248,0	411,4	0,13	5	2b	0,0026	<b>51,2</b>

Die Abschätzung ergibt, dass bei einer Konzentration von 0,13 mg/kg von Formetanat in Gurken der ARfD-Wert von 0,005 mg/kg KG/Tag sowohl für deutsche Kinder (120,7 %) als auch für niederländische Kinder (152,0 %) überschritten wird.

Bei Erwachsenen ist jedoch keine Überschreitung der ARfD von Formetanat festzustellen.

### 3.3 Gesundheitliche Bewertung

Für die Bewertung einer potenziellen gesundheitlichen Schädigung ist der Margin of Safety (MOS) heranzuziehen, d.h. der Quotient aus der Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung (*no observed adverse effect level*; NOAEL) und der aufgenommenen Rückstandsmenge nach dem entsprechenden Verzehrmodell. Die ARfD für Formetanat wurde im EU-Bewertungsverfahren mit dem üblichen Sicherheitsfaktor von 100 abgeleitet, um zwischen dem NOAEL im Tierversuch und der maximal akzeptablen Exposition des Verbrauchers einen MOS von 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.

Eine Überschreitung der ARfD um bis zu 52 % bei Kindern bedeutet, dass zwischen dem akuten NOAEL im Tierversuch (0,5 mg/kg Körpergewicht) und der errechneten höchsten Exposition (0,0076 mg/kg Körpergewicht) ein MOS von etwa 66 besteht. Für Wirkstoffe wie Formetanat, deren akute Toxizität eher von der Maximalkonzentration im Blut ( $C_{max}$ ) als von der bioverfügbaren Dosis (*area under the curve*; AUC) abhängt, kann der üblicherweise verwendete Faktor von 10 für die Interspezies-Differenzen auf 5 reduziert werden<sup>3</sup>. Nach den international gebräuchlichen Bewertungskonzepten ist folglich ein MOS von 50 für die akute Risikobewertung von Formetanat als ausreichend anzusehen. Die WHO würde durch eine

<sup>3</sup> 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.

zusätzliche Reduktion des Toxikokinetikanteils für die Intraspezies-Differenzen einen noch geringeren Faktor von 25 ableiten<sup>4</sup>.

Eine akute Gesundheitsgefährdung durch den Verzehr von Salatgurken, die Formetanat-Rückstände in Höhe von 0,13 mg/kg aufweisen, ist deshalb unwahrscheinlich.

---

<sup>4</sup> Pesticide residues in food - 2008. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. [FAO Plant Production and Protection Paper, 193, 2009](#), Rome, pp 7-10.