

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Kinder in der gesundheitlichen Bewertung stofflicher Risiken

Stellungnahme des BfR vom 12. Dezember 2003

Kinder gelten als besonders empfindlich gegenüber potentiell gesundheitsschädlichen Stoffen. Dies muss bei der Bewertung des gesundheitlichen Risikos von Wirkstoffen in Schädlingsbekämpfungs- und Pflanzenschutzmitteln sowie bei der Festlegung von Grenzwerten bedacht werden. Das BfR hat einige der wesentlichen Kriterien für die Ableitung gesundheitsbezogener Grenzwerte kurz dargelegt.

Gesundheitsbezogene Grenzwerte sind keine Grenzwerte im gesetzlichen Sinn und sind folglich nicht in Gesetzen oder Verordnungen niedergelegt. Es handelt sich vielmehr um toxikologisch begründete Expositionsgrenzwerte, die von der Wissenschaft bzw. Internationalen Wissenschaftlichen Gremien der WHO, wie JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) oder JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues), abgeleitet werden. Sie spiegeln den Stand der Wissenschaft wider. Zu diesen gesundheitsbezogenen Grenzwerten gehören etwa der ADI = akzeptable tägliche Aufnahmemenge und die ARfD = Akute Referenz-Dosis.

Das Institut zeigt am Beispiel des fungiziden Wirkstoffes Vinclozolin, wie die besondere Situation von Kindern (im Verhältnis zum Körpergewicht höhere Nahrungsaufnahme, kleineres Sortiment an Lebensmitteln, besondere Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Stoffen in den verschiedenen Entwicklungsphasen etc.) bei der Festlegung von Höchstmengen für Lebensmittel berücksichtigt wird.

### Einleitung

Die Festsetzung von Höchstmengen für Kontaminanten (unerwünschte Stoffe, die unbeabsichtigt in ein Lebensmittel gelangen bzw. darin enthalten sind) und Rückstände (Stoffe, die bei der Produktion der Lebensmittel absichtlich eingesetzt werden, doch im Endprodukt unerwünscht sind) in Lebensmitteln orientiert sich unter anderem auch an den Erkenntnissen der Toxikologie. Dazu werden die von internationalen Expertengremien aufgestellten toxikologischen Eckwerte wie der ADI (die akzeptable tägliche Aufnahmemenge eines Stoffes) herangezogen. Bei der Ableitung solcher für die gesamte Lebensspanne geltenden toxikologischen Expositionsgrenzwerte wird, soweit möglich, auch das schwächste (empfindlichste) Glied innerhalb der betroffenen Population berücksichtigt, das allerdings nicht immer die Gruppe der Kinder sein muss. Soweit toxikologische Gesichtspunkte bei der Festsetzung von Höchstmengen einen wesentlichen Anteil haben, gilt in der Regel, dass auch Kinder berücksichtigt werden.

### Basis: Die akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI) eines Stoffes

Der ADI-Wert ist ein errechneter Wert und wird vom NOAEL (no observed adverse effect level – das ist die höchste Dosis, bei der kein nachteiliger Effekt beim Tier beobachtet wird) abgeleitet. Der NOAEL wird in einer geeigneten Untersuchung, meist einer Langzeitfütterungsstudie an der empfindlichsten Tierart, ermittelt. Bei der Ableitung des ADI aus dem NOAEL werden Extrapolationsfaktoren ("Sicherheitsfaktoren") angewandt, die für die meisten Wirkstoffe 10x10 (=100) betragen. Dabei sollen durch den ersten Faktor von 10 Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies (Mensch, Tier) abgedeckt, d.h. die Extrapolation der Wirkungen im Versuchstier auf den Menschen ermöglicht werden, während der zweite Faktor von 10 individuell unterschiedliche Empfindlichkeiten für toxische Einflüsse innerhalb der menschlichen Bevölkerung berücksichtigt, z. B. auch diejenigen besonders empfindlicher Gruppen wie Kinder, alte Menschen und Kranke.

In den tierexperimentellen Untersuchungen wird häufig auch die Wirkung des jeweiligen Stoffes auf Tiere in utero (ungeborene Tiere im Mutterleib) und auf noch nicht ausgewachsene Tiere nach der Geburt geprüft. Auch damit wird dem möglichen Aspekt einer besonderen Empfindlichkeit im Kindesalter Rechnung getragen.

Der Stand des gesicherten Wissens über mögliche negative Auswirkungen einer Exposition gegenüber Fremdstoffen in den ersten Lebensphasen, gerade auch hinsichtlich der späteren Entwicklung, ist oft noch sehr begrenzt. Deswegen gibt es in der Praxis auch Fälle, in denen im Sinne des Vorsorgeprinzips die allgemeine Berücksichtigung der Kinder als nicht ausreichend betrachtet wird. In solchen Fällen werden, soweit möglich, Sonderregelungen getroffen.

Ein Beispiel hierfür ist das Nitrat: Das Expertengremium der Weltgesundheitsorganisation, das die ADI-Werte ableitet (JECFA), weist bei der Festsetzung des ADI für Nitrat ausdrücklich darauf hin, dass aufgenommenes Nitrat in erheblichen Mengen zu Nitrit umgewandelt werden kann. Nitrit kann den roten Blutfarbstoff (Hämoglobin), der den Sauerstoff transportiert, zu Methämoglobin oxidieren, das Sauerstoff nicht transportieren kann. Bei jungen Säuglingen entwickelt sich besonders leicht Methämoglobin, weil das Enzymsystem, das die Methämoglobinbildung verhindert, noch nicht voll entwickelt ist. Deshalb gilt der ADI für Nitrat nicht für Kinder, die jünger als drei Monate alt sind. Als Folge einer hohen Nitratzufuhr könnte in dieser Altersgruppe die Ausbildung einer aus früheren Zeiten gut bekannten Zyanose (Blausucht) gefördert werden. Die Kinder entwickeln dabei starke Atemnot, was im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen kann. Dieser spezifischen Problematik wurde aus Vorsorgegründen in der Diätverordnung durch Extraregelungen für den Nitratgehalt in diätetischen Lebensmitteln für Säuglinge und Kleinkinder Rechnung getragen.

Als weiteres Beispiel ist der Pflanzenschutzmittel-Wirkstoff Vinclozolin zu nennen, für den ein ADI unter Verwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors von 250 abgeleitet wurde. Basis war eine Langzeitstudie an Ratten, die eine besondere Empfindlichkeit des sich entwickelnden Organismus gegenüber den anti-androgenen Wirkungen (Hemmung der Effekte von männlichem Geschlechtshormon) von Vinclozolin zeigte. Der so abgeleitete ADI wird als ausreichend für den Schutz der Gesundheit von Kindern angesehen. Bei der Abschätzung der Exposition gegenüber Schädlingsbekämpfungsmittel- bzw. Pflanzenschutzmittel-Rückständen in Lebensmitteln werden in Deutschland grundsätzlich neben Erwachsenen auch Kinder (u.a. das exakt 13,5 kg schwere vier- bis sechsjährige Mädchen) berücksichtigt.

### **Allgemeines zur Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln**

Bei der Frage, ob die festgesetzten Rückstands-Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe in Lebensmitteln auch für Kinder sicher sind, ist nicht nur der für die Ableitung des ADI verwendete Sicherheitsfaktor zu betrachten. Es ist ebenso zu prüfen, ob die für die Expositionsabschätzung verwendeten Annahmen für die spezifische Situation von Kindern anwendbar sind und auch den ungünstigsten Fall berücksichtigen.

Kinder unterscheiden sich von Erwachsenen hinsichtlich ihrer Nahrungsmittelaufnahme, indem sie, bezogen auf das Körpergewicht, das 3- bis 4-fache verzehren. Außerdem konsumieren Säuglinge und Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen ein kleineres Sortiment an Lebensmitteln, nehmen dafür jedoch, bezogen auf das Körpergewicht, größere Mengen an bestimmten Lebensmitteln (wie z.B. Milchprodukte, Äpfel/Apfelsaft, Orangensaft, Pflirsiche, Birnen, Möhren, Bananen) und an Wasser auf (Krewski et al., 1991). Für "Kinderspezifische" Nahrungsmittel, wie z.B. Äpfel, kann die Aufnahme bis etwa 20-fach höher sein als bei Erwachsenen. Wenn man z.B. die mögliche Exposition eines 4 Monate alten Kindes gegenüber Rückständen auf Äpfeln über einen Verzehr von 100g/Tag und bei Annahme einer Belastung in Höhe der jeweiligen Rückstands-Höchstmenge (MRL= maximum residue limit) berechnet, ergibt die potentielle tägliche Aufnahme von Rückständen eine Überschrei-

tung des ADI bei 37 der aufgeführten 55 Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe, die einen Codex-MRL für Äpfel haben (Schilter et al., 1996). Kleinkinder und Säuglinge können daher gegenüber bestimmten Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen höher exponiert sein als andere Bevölkerungsgruppen.

Aus den oben angeführten Gründen prüft das BfR bei der Festsetzung von Rückstands-Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe in Lebensmitteln stets, ob die mögliche Exposition von Kindern mit den abgeleiteten gesundheitlichen Grenzwerten verträglich ist. Die Expositionsabschätzung erfolgt nach international anerkannten und veröffentlichten Methoden (FAO, 2002) auf der Basis von deutschen Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene sowie für die akute Exposition auf der Basis der in der EU genutzten britischen Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene (PSD, 2001).

### **Ableitung gesundheitsbezogener Grenzwerte am Beispiel des Vinclozolin (fungizider Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln)**

#### Allgemeines zur Ableitung gesundheitsbezogener Grenzwerte für Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel

Gesundheitsbezogene Grenzwerte für Schädlingsbekämpfungsmittel- bzw. Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe werden international (WHO), in der EU oder in Deutschland grundsätzlich auf der Basis umfangreicher tierexperimenteller Daten und eventuell vorliegender Informationen über Wirkungen beim Menschen abgeleitet. Für die o.a. Wirkstoffe sind in aller Regel Untersuchungen zur Toxikokinetik (Aufnahme, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung des Stoffes), zur akuten Toxizität (Giftigkeit bei einmaliger Aufnahme), zur subchronischen Toxizität (Giftigkeit bei mehrfacher Aufnahme), zur Gentoxizität (erbgutverändernde Wirkung), zur chronischen Toxizität (Giftigkeit bei langfristiger Aufnahme) und Kanzerogenität (krebserzeugende Wirkung), zur Reproduktionstoxizität einschließlich der Entwicklungstoxizität (Auswirkung auf die Entwicklung des Kindes im Mutterleib und nach der Geburt bis zum Abschluss der Pubertät) sowie in bestimmten Fällen auch zur Neurotoxizität (Wirkung auf das Nervensystem), zur Immuntoxizität (Wirkung auf das körpereigene Abwehrsystem) oder zu besonderen Wirkungen (z.B. Auswirkungen auf den Hormonhaushalt) vorzulegen.

Bei der Frage, ob die gesundheitsbezogenen Grenzwerte für Schädlingsbekämpfungsmittel-Wirkstoffe auch Kinder berücksichtigen, ist von entscheidender Bedeutung, ob die unterschiedliche Empfindlichkeit innerhalb einer Spezies (inter-individuelle Variabilität) durch einen Faktor von 10 abgedeckt wird. Im allgemeinen sind die quantitativen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen in der Regel kleiner als ein Faktor von 10. Im Einzelfall kann die Sensitivität des noch nicht vollständig entwickelten Organismus jedoch auch deutlich höher als das 10fache sein (Calabrese, 1986; Dorne et al., 2002). Da es nicht möglich ist, eine generelle Aussage über die altersbedingten Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Schädlingsbekämpfungsmitteln zu treffen, muss für jeden Wirkstoff individuell geprüft werden, ob ein zusätzlicher (höherer) Sicherheitsfaktor erforderlich ist.

Das ursprüngliche Konzept der toxikologischen Bewertung von Schädlingsbekämpfungsmittel-Rückständen oder Zusatzstoffen in Lebensmitteln basiert auf dem empirischen Ansatz der FAO/WHO (1958). Ausgehend vom NOAEL im Tierversuch, leitete dieser Ansatz, indem er den experimentell festgestellten NOAEL durch einen Faktor von 100 teilte, eine "sichere Dosis" ("safe level") für den Menschen ab. Das JMPR der FAO/WHO übernahm diesen empirischen Ansatz im Wesentlichen für die als "acceptable daily intake" (ADI) definierte Dosis, die der Verbraucher unter Berücksichtigung aller vorhandenen Kenntnisse täglich und lebenslang ohne erkennbares Risiko für die Gesundheit aufnehmen kann (FAO/WHO, 1962). Von der Konzeption her ist der ADI unabhängig vom Lebensalter, d.h. gleichermaßen für Erwachsene wie auch für Kinder und Kleinkinder anzuwenden, wenn er auf der Grundlage einer vollständigen Datenbasis abgeleitet wurde (WHO, 1990). Der normalerweise verwendete Sicherheitsfaktor von 10, der die inter-individuelle Variabilität bei der ADI-Ableitung ab-

decken soll, ist jedoch gegebenenfalls anzupassen, um auch Subpopulationen mit höherer Empfindlichkeit zu erfassen (WHO, 1994). In den USA wurde mit dem Food Quality Protection Act (FQPA) 1996 festgelegt, dass für Schädlingsbekämpfungsmittel bei Hinweisen auf Embryo- bzw. Fetotoxizität, postnatale Entwicklungsstörungen sowie generell bei lückenhaften Daten zur Toxizität in der Entwicklungsphase ein zusätzlicher Faktor von bis zu 10 bei der Ableitung gesundheitsbezogener Grenzwerte zu verwenden ist. Im Klartext heißt das: Der gesamte Sicherheitsfaktor kann in solchen Fällen bis zu 1000 betragen (10X10X10)

#### Ableitung des ADI für Vinclozolin (fungizider Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln)

Der Wirkstoff Vinclozolin (chem. Bezeichnung: 3-(3,5-Dichlorphenyl)-5-ethenyl-5-methyl-2,4-oxazolidindion; chem. Gruppenzugehörigkeit: Dichlorphenyloxazolidindion) wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Vinclozolin wurde nach oraler Verabreichung an Ratten rasch und nahezu vollständig resorbiert (aufgenommen), intensiv metabolisiert (vom Körper ab- bzw. umgebaut) und innerhalb von 2 Tagen zu mehr als 75% zu etwa gleichen Teilen über den Urin und die Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung war nach 14 Tagen praktisch vollständig. Die höchsten Rückstände von Vinclozolin (und seinen Metaboliten) wurden in der Leber, den Nieren, Nebennieren und im Fett nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgte durch hydrolytische Öffnung des Oxazolidinringsystems, anschließende Decarboxylierung, Hydroxylierung und Konjugation (Glucuronidierung, Sulfatierung).

Vinclozolin zeigte eine geringe akute Toxizität: LD 50 oral (Ratte): >15000 mg/kg Körpergewicht; LD 50 dermal (Ratte): >5000 mg/kg Körpergewicht; LC 50 inhalativ (Ratte): >29,1 mg/l Luft (4 h). Nach oraler Gabe wurden klinische Symptome wie Atembeschwerden, Fellsträuben und Lähmung beobachtet. Vinclozolin erwies sich als nicht hautreizend und als nicht augenreizend und zeigte hautsensibilisierende Eigenschaften.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es hauptsächlich zu Wirkungen auf die Blutzellen, Augen, Leber, Nieren, Testes (Hoden) und Prostata, die mit Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Merkmalswerte (Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl vermindert; Kreatinin, Protein und Cholesterin erhöht; Triglyceride vermindert) und mit morphologischen Veränderungen (Organgewichtserhöhung, Leydig-Zell-Hyperplasie, Azoo- und Oligospermie, Prostata-Atrophie, Hämosiderose, Hepatozytenhypertrophie; Linsentrübung ausschließlich bei Ratten) verbunden waren. Als NOAEL wurden 1,2 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 25 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. In neueren Studien wurden eine erhöhte Inzidenz von gutartigen Neubildungen der Nebennieren und Ovarien und von Uterus-Karzinomen bei weiblichen Ratten sowie von Leydig-Zell-Tumoren und Leberzell-Karzinomen bei männlichen Ratten und Mäusen bei Überschreitung der maximal verträglichen Dosis festgestellt. Eine Dosis von 2,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 50 mg/kg im Futter) war ohne Tumor-Effekt.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) bei Ratten bewirkte Vinclozolin eine verminderte Fruchtbarkeit der Elterntiere und eine Feminisierung der inneren und äußeren Genitalorgane bei den männlichen Nachkommen, verbunden mit einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit. Eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag war oh-

ne schädlichen Effekt. In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten führten maternaltoxische Dosierungen gleichfalls zu Fehlbildungen der Geschlechtsorgane bei den männlichen Nachkommen; bei niedrigeren, nicht maternaltoxischen Dosierungen war eine Verringerung des Anogenital-Abstandes festzustellen. Eine Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht/Tag war ohne schädlichen Effekt.

Die klinischen und pathologischen Befunde zeigten keine Hinweise auf Neurotoxizität.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Vinclozolin ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Für Vinclozolin wurde in Deutschland sowie im EU-Bewertungsverfahren für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe ein ADI von 0,005 mg/kg Körpergewicht auf der Basis des NOAEL in der Langzeitstudie an Ratten (1,2 mg/kg Körpergewicht/Tag) und unter Verwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors von 250 abgeleitet. Der erhöhte Sicherheitsfaktor ist durch die besondere Empfindlichkeit des sich entwickelnden Organismus gegenüber den antiandrogenen Wirkungen von Vinclozolin begründet. Zwischen dem abgeleiteten ADI und dem NOAEL für entwicklungstoxische Effekte (5 mg/kg Körpergewicht/Tag) besteht ein Sicherheitsabstandsfaktor von 1000, der als ausreichend für derartige Substanzwirkungen angesehen wird.

## Literatur

Calabrese EJ (1986) Age and susceptibility to toxic substances. John Wiley & Sons, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore, pp 239-285

Dorne, J.L.C.M., Walton, K., Slob, W., Renwick, A.G., 2002: Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? Food and Chemical Toxicology, 40, 1633-1656.

FAO/WHO (1958) Procedures for the testing of intentional food additives to establish their safety for use. Second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO Nutrition Meeting Report Series, No 17; WHO Technical Report Series, No 144. WHO, Geneva, p 17

FAO/WHO (1962) Principles governing consumer safety in relation to pesticide residues. FAO Plant Production and Protection Division Report, No PL/1961/11, WHO Technical Report Series, No 240. WHO, Geneva, p 5

FAO (2002) Pesticide residues in food – 2002. 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. Rome, Italy, 16 – 25 September 2002  
<http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/AGRICULT/AGP/AGPP/Pesticid/Default.htm>

Krewski D, Wargo J, Rizek R (1991) Risks of dietary exposure to pesticides in infants and children. In: MacDonald I (ed) Monitoring dietary intakes. Springer, Berlin, pp 75-89

PSD (2001) Data Requirements Handbook 23/05/01. Chapter 5: Residues. 3. Guidance on the Estimation of Dietary Intakes of Pesticides Residues. PSD, York, UK  
[http://www.pesticides.gov.uk/applicant/registration\\_guides/data\\_reqs\\_handbook/residues.pdf](http://www.pesticides.gov.uk/applicant/registration_guides/data_reqs_handbook/residues.pdf)

Schilter B, Renwick AG, Huggett AC (1996) Limits for pesticide residues in infants foods: a safety-based proposal. Regul Toxicol Pharmacol 24:126-140

WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. Environmental Health Criteria 104. WHO, Geneva, p 83

WHO (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. WHO, Geneva, p 35