

# Baumrinden-Monitoring der Pestizid-Belastung über die Luft: Eine toxikologische Bewertung

*Dr. Peter Clausing*

In Auftrag gegeben von:

Bündnis für eine enkeltaugliche Landwirtschaft e.V.

Am See 1, 17440 Lassan

(veröffentlicht: Februar 2020)

## INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Methodik
3. Pestizide in der Luft
  - 3.1. Ferntransport
  - 3.2. Mögliche Toxizitätsunterschiede in Abhängigkeit von der Eintrittspforte in den Körper
  - 3.3. Mehrfachexposition
4. Risikobewertung einer Pestizidexposition über die Atemluft: gesetzliche Grundlagen
5. Toxikologische Bewertung der gefundenen Wirkstoffe (Schwerpunkt Krebsbewertung)
  - 5.1. Boscalid
  - 5.2. Clomazon
  - 5.3. Diflufenican
  - 5.4. Epoxiconazol
  - 5.5. Ethofumesat
  - 5.6. Flufenacet
  - 5.7. Glyphosat
  - 5.8. Metalaxyl
  - 5.9. Pendimethalin
  - 5.10. Prosulfocarb
  - 5.11. Prothioconazol
  - 5.12. S-Metolachlor
  - 5.13. Terbutylazin
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Abkürzungen
8. Quellen

## 1. Einleitung

Vor einem Jahr, im Februar 2019, legte das Institut »TIEM Integrierte Umweltüberwachung GbR« den Bericht zu einem bundesweiten Monitoring der Immissionsbelastung der Luft durch Pestizide vor (Hofmann et al. 2019). Dabei diente Baumrinde als Substrat, und mit Hilfe von Multimethoden wurden über 500 Wirkstoffe analysiert. In den 47 Proben wurden insgesamt 104 verschiedene Pestizide nachgewiesen.

Der hier vorliegende Bericht nimmt auf diese Studie Bezug und unterzieht die dort am häufigsten nachgewiesenen Wirkstoffe einer toxikologischen Bewertung. Nach einer einführenden Diskussion der Besonderheiten einer Pestizidexposition über die Atemluft werden die 15 am häufigsten nachgewiesenen und in der EU genehmigten Wirkstoffe (vgl. Abbildung 3.1. in der Publikation von Hoffmann et al.), wenngleich in zum Teil unterschiedlichem Ausmaß, näher betrachtet.<sup>1</sup> Neben spezifischen Betrachtungen im Kontext einer Exposition über die Atemluft wurde die behördliche Einstufung bei 13 dieser Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Krebsgefahr einer kritischen Bewertung unterzogen.

Dies basierte auf folgenden Überlegungen: Bislang sind quantitative Rückschlüsse von den in der Baumrinde gemessenen Werten auf Konzentrationen in der Luft nicht möglich. Aber obwohl die Belastung der Luft nicht quantifizierbar war, erfolgte doch ein wissenschaftlich fundierter qualitativer Nachweis<sup>2</sup>. Auch bei der Genehmigung von Wirkstoffen stößt man auf qualitative Entscheidungen: Das gilt für die sogenannten Cut-off-Kriterien, zum Beispiel bei der Krebsbewertung von Pestizidwirkstoffen. Dieser gefahrenbasierte Ansatz ist eine Ja-Nein-Entscheidung in Bezug auf die Krebs-Kategorie 1B („wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“). Wurde ein Wirkstoff in die Kategorie 1B eingestuft, steht eine quantitative Risikobewertung in der Regel nicht mehr zur Debatte, weil für Pestizide dieser Kategorie grundsätzlich keine Vermarktungsgenehmigung erteilt werden dürfte<sup>3</sup>. Diese Handhabung basiert auf der nach wie vor gültigen Sichtweise: Sofern nicht *ausgeschlossen* werden kann, dass der beobachtete Krebs durch einen gentoxischen Mechanismus entstanden ist, gibt es keinen Schwellenwert.

Insofern erschien es interessant, nachzuschauen, wie die Krebseinstufung der am häufigsten in der Baumrinde gefundenen Wirkstoffe vorgenommen wurde, denn frühere Analysen zeigten, dass die für die Krebsbewertung geltenden Regeln immer wieder unterlaufen wurden, was zu entsprechenden Mängeln im Bewertungsverfahren führte (Clausing et al. 2018, Clausing 2019). Deshalb wurde im hier vorliegenden Bericht für die am häufigsten in der Baumrinde nachgewiesenen Wirkstoffe die behördliche Bewertung des Krebspotenzials überprüft. Wie oben erläutert, müsste die Einstufung als krebserregend in der Kategorie 1B ein Verbot des Stoffs nach sich ziehen. Im Fall der Kategorie 2 sollte eine restriktivere Handhabung des Wirkstoffs die Konsequenz sein.

---

1 Nicht berücksichtigt wurden DDT und Lindan (gamma-HCH), chlororganische Insektizide, die in der EU seit langem verboten sind, aber wegen ihrer Persistenz noch immer gefunden werden, sowie Terbutylazin-desethyl – ein Metabolit von Terbutylazin, mithin kein eigenständiger Wirkstoff. Der Wirkstoff Anthraquinone (Anthrachinon) ist in der EU seit 2008 nicht mehr zugelassen.

2 Die Konzentrationsmessungen der Baumrindenproben waren natürlich quantitativ, aber der Rückschluss auf die Exposition des Menschen kann bislang nur qualitativ sein.

3 Mit den Cut-off Kriterien für die Stoffeigenschaften „erbgutschädigend“ und „reproduktionstoxisch“ verhält es sich analog.

## 2. Methodik

Zur generellen Beschreibung der Problematik (Pestizid-Belastung über die Luft) wurden einschlägige Dokumente der EFSA bzw. die von der Pestizidindustrie eingereichten Dossiers herangezogen. Für die ausgewählten 15 Wirkstoffe wurden die relevanten Abschnitte der Behördenberichte ausgewertet, in drei Fällen, mangels anderer Quellen, das vom Hersteller eingereichte Dossier. Die verfügbare wissenschaftliche Literatur (Tabelle 1) wurde in zwei Recherchen unter Verwendung der Literaturdatenbank PubMed ermittelt (Recherche 1: Suchbegriffe <Name des Wirkstoffs> AND <toxicity>; Recherche 2: Suchbegriffe <Name des Wirkstoffs> AND <epidemiology>). Diese Recherchen dienten in erster Linie der Dokumentation des Wissensstandes. Sofern bei der Durchsicht von Titel und Abstract der Publikationen erkennbar war, dass die betreffende Publikation im Kontext der Krebsbewertung der einzelnen Wirkstoffe besondere Relevanz hatte, wurde der Volltext der Publikation ausgewertet. Das betraf insbesondere Publikationen zu möglichen Mechanismen der Krebsentstehung (Gentoxizität und oxidativer Stress).

Tabelle 1 Laut Literaturdatenbank PubMed verfügbare Dokumente wissenschaftlicher Publikationen nach Eingabe der entsprechenden Suchbegriffe (Erläuterungen siehe Text)

Wirkstoff	Behördendokument	Toxikologische Publikationen	Epidemiologische Publikationen
Boscalid	RAR 2018	8	-
Clomazon(e)*	RAR 2018	11	-
Diflufenican	RAR 2018	1	-
Epoxiconazol(e)	RAR 2019	33	-
Ethofumesat	RAR 2015	2	-
Flufenacet	RAR 2017	2	-
Glyphosat(e)	RAR 2015	1092	87
Metalaxyl	RAR 2014	1	3
Metazachlor	DAR 2005	1	-
Pendimethalin	RAR 2015	25	12
Prosulfocarb	DAR 2006	-	-
Prothioconazol(e)	RAR 2018	5	-
(S-)Metolachlor	RAR 2018	34	19
Tebuconazol(e)	Dossier 2017	65	3
Terbutylazin(e)	RAR 2007	24	-

\* Wirkstoffbezeichnungen mit einem „(e)“ am Ende weisen auf die englische Schreibweise hin (also Clomazone statt Clomazon). Im Weiteren wird hier die deutsche Schreibweise verwendet.

„DAR“ = Draft Assessment Report; „RAR“ = Renewal Assessment Report; „Dossier“: Auf der Website der EFSA konnte kein DAR oder RAR gefunden werden. Deshalb wurde das vom Hersteller bei den Behörden eingereichte Dossier verwendet.

Für 13 Wirkstoffe wurden die Behördendokumente (DAR bzw. RAR, Abschnitte zur Krebsbewertung) ausgewertet. Zwei Wirkstoffe (Metazachlor, Tebuconazol) wurden nicht berücksichtigt, weil auf der Webseite der EFSA nur Fragmente des Bewertungsberichts zu finden waren. Die offiziell anerkannten Maßstäbe für die Durchführung und Auswertung von Krebsstudien bildeten die Bewertungs-

grundlage. Das waren einerseits die relevanten EU-Verordnungen (1272/2008<sup>4</sup> und 1107/2009<sup>5</sup>), andererseits die OECD-Leitlinie zur Bewertung der Ergebnisse von Krebsstudien (OECD 2012) sowie die OECD-Prüfrichtlinien zur Durchführung von Krebsstudien (OECD 2009a, 2009b).

### 3. Pestizide in der Luft

Pestizide in der Luft stellen eine Quelle der Exposition des Menschen dar. Dies ist allgemein anerkannt und wird deshalb in der Pestizidgesetzgebung und den dazu gehörigen Leitlinien berücksichtigt (siehe Abschnitt 4). Bei näherem Hinsehen fällt jedoch auf, dass diese Berücksichtigung seitens der Behörden eine Reihe von Schwachpunkten aufweist. Konkret betrifft das:

- (1) die Annahme, dass ein Ferntransport bei nichtflüchtigen Wirkstoffen bedeutungslos ist;
- (2) die Vernachlässigung der Tatsache, dass es, abhängig von der Eintrittspforte in den Körper, Unterschiede in der Wirkung geben kann; und
- (3) Fehlen einer angemessenen Berücksichtigung der zusätzlichen Belastung über die Atemluft, im Kontext möglicher Rückstände in Nahrungsmitteln.

#### 3.1. Ferntransport

Die EFSA empfiehlt bei Wirkstoffen mit geringer und mittlerer Flüchtigkeit eine auf Standardwerten beruhende Expositionsabschätzung. Die Überlegung dabei ist, dass bei diesen Substanzen eine Verdriftung über den Nahbereich hinaus keine Rolle spielt. Den Referenzwert zur Einteilung der Pestizidwirkstoffe in stark, mittel oder gering flüchtig bildet dabei der bei einer Temperatur von 25 °C gemessene Dampfdruck. Die nachstehende Tabelle gibt die von der EFSA (2014) empfohlene Einteilung und die dazu gehörige angenommene Luftkonzentration wieder.

Tabelle 2: Kategorisierung von Pestizidwirkstoffen seitens der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) entsprechend ihrer Flüchtigkeit.

Kategorie	Dampfdruck (in Pascal bei 25 °C)	Luftbelastung
Schwache Flüchtigkeit	weniger als $5 \times 10^{-3}$	angenommene Luftkonzentration: $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Mittlere Flüchtigkeit	$5 \times 10^{-3}$ bis $10^{-2}$	angenommene Luftkonzentration: $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Starke Flüchtigkeit	mehr als $10^{-2}$	Einzelabschätzung, falls erforderlich

Mit anderen Worten, die Behörden gehen davon aus, dass bei Wirkstoffen mit schwacher Flüchtigkeit eine Exposition des Menschen über die Luft nahezu vernachlässigt werden kann (angenommene Luftkonzentration  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Die Zusammenstellung der aus den Behörden-

4 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=DE>

5 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=DE>

dokumenten entnommenen Dampfdruckdaten (Tabelle 3) macht deutlich, dass für 13 von den 14 in der Tabelle aufgelisteten Wirkstoffen die EFSA-Kategorie „schwache Flüchtigkeit“ belegt ist. Trotzdem sind diese die in der Baumrinde am häufigsten nachgewiesenen Wirkstoffe. Ein direkter Rückschluss von den Baumrinden-Konzentrationen (die bei diesen Wirkstoffen nicht selten zwischen 10 und 100 ng/g lagen) auf die zuvor herrschende Luftkonzentration ist nicht möglich.

Tabelle 3: Nachweishäufigkeit (bei Hofmann et al. 2019, insgesamt 47 Probenstandorte) und Dampfdruck (mm Hg bei 25 °C) für jene 14 Pestizidwirkstoffe, für die in den EU-Bewertungsdokumenten bzw. in den dafür eingereichten Dossiers entsprechende Daten auffindbar waren.

	% Nachweise in Baumrinde	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-7}$	$\times 10^{-8}$	$10^{-9}$
Pendimethalin	87		3.3						
Prothioconazol	64								1.8
Glyphosat	57					1.3			
Terbutylazin	49				9.0				
S-Metolachlor	45		3.7						
Boscalid	38					1.5			
Diflufenican	30					4.2			
Flufenacet	28			2.0					
Epoxiconazol	21						8.8		
Ethofumesat	21			6.5					
Tebuconazol	21					3.1			
Clomazon*	17	5.0							
Metalaxyl	17		3.3						
Metazachlor	17			2.2					

*Prosulfocarb (DAR 2006):  $7.9 \times 10^{-4}$  at 20 °C, keine Angaben zum Dampfdruck bei 25 °C  
\*einziger Wirkstoff, der laut EFSA-Kategorie keine „schwache Flüchtigkeit“ aufweist.*

Tabelle 4: Pestizide „schwacher Flüchtigkeit“ (Dampfdruck  $< 5 \times 10^{-3}$  Pascal bei 25 °C), die im mittleren (mehrere 100 m, 10 Standorte) bzw. Fernbereich (über 1 km, 9 Standorte) zur möglichen Emissionsquelle (pestizid-behandelte landwirtschaftliche Nutzfläche) auffindbar waren (Daten aus Tab. 7.2 und 7.4 von Hofmann et al. 2019).

Wirkstoff	Mittlerer Bereich	Fernbereich	Gesamt (% v. 47 Standorten)
Pendimethalin	9	7	16 (34)
Prothioconazol	5	4	9 (19)
Glyphosat	5	5	10 (21)
Terbutylazin	4	1	5 (11)
S-Metolachlor	3	2	5 (11)
Boscalid	3	2	5 (11)
Diflufenican	3	-	3 (6)
Flufenacet	2	2	4 (9)
Epoxiconazol	2	-	2 (4)
Ethofumesat	2	-	2 (4)
Metazachlor	1	1	2 (4)

Bemerkenswert ist jedoch, dass sich 10 der Probenstandorte im Bereich einer mittleren Entfernung (mehrere 100 Meter) von einer möglichen Pestizid-Emissionsquelle (behandelter Acker) befanden und 9 der Probenstandorte sogar im Fernbereich (über 1 Kilometer Entfernung). Trotz dieser Entfernungen waren an jedem dieser Standorte mehrere Pestizide mit „schwacher Flüchtigkeit“ nachweisbar (vgl. Tabelle 4). Die Häufung dieser Befunde zeigt, dass die Sichtweise „schwache Flüchtigkeit = geringe Exposition“ dringend einer Überprüfung bedarf.

### 3.2. Mögliche Toxizitätsunterschiede in Abhängigkeit von der Eintrittspforte in den Körper

Im Gegensatz zu Glyphosat, das weitestgehend unverändert aus dem Körper ausgeschieden wird, werden viele Pestizide im Körper metabolisiert. Mit anderen Worten, das Pestizidmolekül wird durch körpereigene Enzyme in kleinere Bestandteile zerlegt, die unter Umständen mit körpereigenen Molekülen Verbindungen eingehen, was gegebenenfalls ihre Ausscheidung begünstigt.

Welche Relevanz hat das im Kontext einer Pestizidexposition über die Atemluft?

Zunächst sollten wir wissen, dass diese Metabolisierung Auswirkungen in zwei entgegengesetzte Richtungen haben kann: Die Bruchstücke des in den Körper aufgenommenen Pestizids können entweder giftiger (Toxifizierung) oder weniger giftig (Detoxifizierung) sein als die „Muttersubstanz“. Die vermutlichen Eigenschaften dieser Abbauprodukte lassen sich eventuell aus der Molekülstruktur ableiten. Sicher weiß man es jedoch erst, wenn es untersucht wird. In bestimmten Fällen verlangen die Behörden gesonderte Toxizitätsprüfungen von besonders wichtigen Metaboliten.

Viele Organe bzw. Gewebe des Körpers verfügen über Enzyme, um eine solche Metabolisierung vorzunehmen, doch das Hauptorgan dafür ist die Leber. Substanzen, die mit der Nahrung in den Körper gelangen, landen über den Pfortader-Kreislauf zuerst in die Leber, das Organ, das eine eventuelle Metabolisierung am schnellsten vornehmen kann und auch über zahlreiche Enzyme verfügt, die in anderen Organen bzw. Geweben fehlen oder nur in geringer Menge vorhanden sind. Das ist der Grund warum vor allem in der Leber ein sogenannter *first pass metabolism* erfolgt (vgl. Klaassen 2019). Wird das Pestizid über die Atemluft aufgenommen, fällt der *first pass metabolism*, also die Metabolisierung des Wirkstoffs an der Eintrittspforte, wesentlich geringer aus oder ganz weg (Oesch et al. 2019). Ob dies besser oder schlechter für den Körper ist oder keinen Unterschied ausmacht, ist eine Sache, die von Fall zu Fall beurteilt werden müsste, und das ist natürlich nur möglich, wenn entsprechende Daten vorliegen. Der Punkt, auf den hier hingewiesen werden soll, ist die daraus entstehende Unsicherheit bei der Gesamtbewertung des in Frage stehenden Pestizids.

In Tabelle 5 sind die in den behördlichen Bewertungsberichten bzw. Dossiers der Industrie enthaltenen Angaben zur Metabolisierung der 15 hier näher betrachteten Wirkstoffe kurz zusammengefasst. Es ist zu erkennen, dass für die meisten Wirkstoffe eine massive Metabolisierung beschrieben ist. Nur drei der 15 Wirkstoffe werden weitgehend unverändert ausgeschieden. Ob und welche Auswirkungen dieser Tatbestand auf die toxikologische Beurteilung einer Exposition über die Atemluft haben könnte, geht über den Rahmen des vorliegenden Berichts hinaus, sollte aber als mögliche Wissenslücke Beachtung finden.

Tabelle 5: Verfügbare Hinweise zur Metabolisierung der 15 Wirkstoffe. Die Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt. Substanzbezeichnung in **Fettdruck und GROSSBUCHSTABEN** weist auf weitgehend unveränderte Ausscheidung hin.

Wirkstoff	Metabolismus	Quelle
Boscalid	schnelle und intensive Metabolisierung, große Zahl an Abbauprodukten	RAR 2018
Clomazon	11 verschiedene Metabolite in Urin oder Stuhl	RAR 2018
Diflufenican	Bis zu 22 verschiedene Metabolite	RAR 2018
Epoxiconazol	schnelle und intensive Metabolisierung, große Zahl von Metaboliten (mindestens 34)	RAR 2019
<b>ETHOFUMESAT</b>	Zwar wird über die Hälfte des Wirkstoffs metabolisiert, aber es dominiert ein Hauptmetabolit (Ethofumesat-Carbonsäure) und zwei weitere Metabolite wurden beschrieben.	RAR 2015
Flufenacet	Mindestens 26 verschiedene Metabolite; die Fluorophenyl-Komponente des Moleküls war entero-hepatischem Kreislauf unterworfen, d.h. die Metabolite wurden über die Galle in den Darm ausgeschieden und gelangten von dort erneut in die Leber.	RAR 2017
<b>GLYPHOSAT</b>	Weitestgehend unveränderte Ausscheidung, 1 Hauptmetabolit	RAR 2015
Metalaxyl	Bis zu 17 verschiedene Metabolite, geschlechtsabhängige Unterschiede in der Metabolisierung	RAR 2014
Metazachlor	Intensive Metabolisierung, zahlreiche Metabolite	BASF-Dossier 2019
Pendimethalin	Mindestens 20 Metabolite in der Leber, 10 davon auch in der Niere	RAR 2015
Prosulfocarb	Intensive Metabolisierung, mindestens 24 Metabolite	DAR 2006
Prothioconazol	Intensive Metabolisierung, mindestens 18 Metabolite	RAR 2018
S-Metolachlor	Insgesamt 32 Metabolite	RAR 2018
Tebuconazol	Mindestens 10 Metabolite, kaum unverändert ausgeschieden	Bayer Dossier 2017
<b>TERBUTYLAZIN</b>	90% unverändert über den Urin ausgeschieden	RAR 2007

### 3.3. Mehrfachexposition

Die gesetzliche Festlegung von maximal zulässigen Rückstandsmengen in Lebensmitteln verspricht eine Sicherheit, die zwei Dinge außer Acht lässt: erstens, dass der Mensch oftmals mehr als einem einzigen Wirkstoff gleichzeitig ausgesetzt ist und, zweitens, dass Pestizide nicht nur über die Nahrung, sondern auch über die Atemluft und – von geringerer Bedeutung – über die Haut in den Körper gelangen können. Die maximal zulässigen Rückstandsmengen basieren auf Studien, bei denen nur ein Wirkstoff und nur ein Expositionsweg, nämlich die Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt, in Betracht gezogen werden. In der Realität kann also die Menge eines einzelnen Pestizids, die in den menschlichen Körper gelangt, höher sein als auf der Basis von maximal zulässigen Rückstandsmengen in Lebensmitteln angenommen. Wieviel höher entzieht sich unserer Kenntnis, aber dieses fehlende Wissen sollte zumindest zur Kenntnis genommen und bei Unsicherheiten in der Bewertung entsprechend dem in der EU-Pestizidverordnung festgeschriebenen Vorsorgeprinzip berücksichtigt



werden. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass mehrere Pestizide gleichzeitig auf den Organismus einwirken, und zwar nicht nur, wie von der EFSA regelmäßig dokumentiert, wegen einer Mehrfachbelastung in ein und demselben Lebensmittel, sondern auch aufgrund einer simultanen Exposition durch verschiedene Pestizide in den Lebensmitteln und in der Atemluft.

Die EFSA publiziert alljährlich einen Rückstandsbericht, in dem Analysenergebnisse von über 80.000 Proben zusammengefasst werden. Die fünf letzten Berichte (für die Jahre 2013 bis 2017) weisen mehr oder weniger konstant aus, dass bei etwa 45 Prozent aller Proben Pestizidrückstände nachweisbar waren. Der Anteil von Proben mit Pestizidrückständen oberhalb der amtlich anerkannten maximal zulässigen Rückstandsmengen variierte zwischen 2,6 und 4,1 Prozent. Noch alarmierender ist jedoch die Zahl von Proben mit Mehrfachrückständen, die über die Jahre kontinuierlich zunahm. Während bis 2001 der Anteil von Proben mit Mehrfachrückständen unterhalb von 15 Prozent lag, wurde im Jahr 2005 die 25-Prozent-Marke überschritten und fiel seitdem nie wieder darunter (PAN Europe 2018). Bei rund einem Drittel wurden zwar „nur“ zwei Wirkstoffe festgestellt, doch zwei Drittel dieser Proben enthielten eine größere Zahl an Pestiziden, in manchen Fällen über zehn verschiedene.

Die Risikobewertung von Mehrfachrückständen in Lebensmitteln (MRL) stellt anerkanntermaßen eine sehr komplexe Herausforderung dar. Die EFSA konzentrierte sich bislang auf die Betrachtung von „kumulativen Effekten“, d.h. die Addition der Wirkung von Pestiziden in bestimmten Zielorganen, insbesondere in der Schilddrüse und im Nervensystem (EFSA 2013a, 2013b). Ein weiteres Dokument befasst sich mit den Wirkungen einer „kombinierten Exposition gegenüber multiplen Chemikalien“ (EFSA 2019a). Dieses zeichnet sich durch inhaltliche Empfehlungen aus: Es sollen weitere Leitlinien und Methoden zur Behandlung des Problems erarbeitet werden. Verbindliche Regelungen, die sich unmittelbar auf die Festlegung von MRL auswirken, gibt es bislang nicht (EFSA 2019b). Aber selbst mit einer verbindlichen Berücksichtigung additiver Wirkungen von Rückständen wäre das Problem nur zum Teil gelöst, denn mögliche synergistische Wirkungen, wie die Steigerung der Toxizität eines Pestizids dadurch, dass ein anderes Pestizid die Ausscheidung oder den Metabolismus des ersten beeinflusst, würden dadurch nicht berücksichtigt. Diese erweiterte Betrachtung sollte ebenfalls eine zusätzliche Exposition über die Atemluft berücksichtigen, wobei unter Umständen eine fehlende (bzw. deutlich geringere) Metabolisierung aufgrund des schwachen *first pass metabolism* (siehe Abschnitt 1.2.) ein weiterer Aspekt ist.

#### **4. Risikobewertung einer Pestizidexposition über die Atemluft: Gesetzliche Grundlagen**

Pestizidexpositionen über die Luft stellen eine zusätzliche Quelle möglicher Gesundheitsbelastung dar und sollten im Rahmen der Genehmigungsverfahren stärker berücksichtigt werden.

Der Artikel 4 der EU-Pestizidverordnung (1107/2009) definiert die grundsätzlichen Genehmigungskriterien für Pestizidwirkstoffe. In Abschnitt 3b dieses Artikels findet auch die Luft Erwähnung:

*Wirkstoffe „dürfen keine sofortigen oder verzögerten schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen, einschließlich besonders gefährdeter Personengruppen, oder von Tieren — weder direkt noch über das Trinkwasser [...], über Nahrungs- oder Futtermittel **oder über die Luft** [...] unter Berücksichtigung bekannter Kumulations- und Synergieeffekte, soweit es von der Behörde anerkannte wissenschaftliche Methoden zur Bewertung solcher Effekte gibt — noch auf das Grundwasser haben.“*

Laut Pestizidverordnung sind also bei der Genehmigung von Pestizidwirkstoffen sowohl eine Exposition über die Luft als auch Kumulations- und Synergieeffekte zu berücksichtigen. Allerdings wird diese Forderung durch Zusatzdefinitionen eingeschränkt: Es sollen nur „*bekannte*“ Kumulations- und Synergieeffekte berücksichtigt werden, die durch „*von der Behörde anerkannte*“ wissenschaftliche Methoden ermittelt wurden. Da es keine vom Gesetzgeber vorgeschriebene systematische Untersuchung zu Kumulations- und Synergieeffekten gibt und die Anerkennung von wissenschaftlichen Methoden durch die Behörden ein langwieriger, gelegentlich von bestimmten Stakeholdern torpedierter Prozess ist, tendiert die tatsächliche Berücksichtigung von Kumulations- und Synergieeffekten im Rahmen von Genehmigungsverfahren bislang gegen Null.

Die Behörden berücksichtigen eine mögliche Exposition über die Luft im Rahmen ihrer Risikobewertung für Anwender, umstehende Personen und Anrainer und gehen im Wesentlichen davon aus, dass bei einem Pestizid kein Wirkungsunterschied besteht, egal, ob es über das Verdauungssystem oder über die Lunge aufgenommen wurde. Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, wird jedoch die Mehrzahl der beim Baumrinden-Monitoring gefundenen Pestizide stark metabolisiert. Die daraus folgenden Konsequenzen bezüglich der Bewertung von Langzeitwirkungen (Erbgutschädigung, Krebsgefahr, Reproduktionstoxizität) werden in den Behördenberichten keiner Betrachtung unterzogen.

## 5. Toxikologische Bewertung der gefundenen Wirkstoffe (Schwerpunkt Krebsbewertung)

Tabelle 6 demonstriert, dass 12 der 15 am häufigsten in den Baumrindenproben nachgewiesenen Pestizidwirkstoffe entsprechend EU-Klassifizierung mit einer oder mehreren Gefahrenkategorien für die menschliche Gesundheit behaftet sind. Im hier vorgelegten Bericht wird der Krebsgefahr ein besonderes Augenmerk gewidmet. Von offizieller Seite sind nur zwei der Wirkstoffe als krebbsgefährdend klassifiziert und das nur in der geringsten Kategorie (Kategorie 2 = „Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen“). Das Beispiel Glyphosat (Clausing et al. 2018) sowie die kritische Überprüfung der Bewertung der Krebsgefahr von zehn weiteren Pestiziden durch die EFSA bzw. durch die Behörden der EU-Mitgliedsländer (Clausing 2019) zeigen, dass die in Langzeitstudien nachgewiesenen Krebseffekte bei der Klassifizierung ungenügend berücksichtigt bzw. unter Verdrehung von Tatsachen „wegdiskutiert“ wurden. Im Folgenden wird überprüft, ob diese Unterbewertung auch bei den am häufigsten in der Baumrinde gefundenen Wirkstoffen erfolgte.

Tabelle 6: Gesundheitsrelevante Gefahrenkategorien laut EU-Pestizid-Datenbank bzw. hormonschädigende Eigenschaften laut *Impact Assessment* der Europäischen Kommission (2016)

Wirkstoff	Krebs	Repro-Toxizität	Hormon-schädlich	Akute Toxizität	STOT RE*	Haut-Sens.	Augen-reizung
Boscalid			X				
Epoxiconazol	2	1B	X				
Flufenacet				4	2	1	
Glyphosat							1
Metalaxyl						1	
Metazachlor	2					1B	
Pendimethalin			X			1	
Prosulfocarb				4		1	
Prothioconazol			X				
S-Metolachlor						1	
Tebuconazol		2	X	4			
Terbuthylazin				4	2		

*\*Spezifische Zielorgan-Toxizität*

*Für Clomazon, Diflufenican, Ethofumesat gibt es keine gesundheitsrelevante Klassifizierung und sie sind auch nicht vom Pestizid Aktions-Netzwerk (PAN) als Hochgefährliche Pestizide (HHPs) gelistet (PAN Germany 2019).*

### 5.1. Boscalid

Das Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) stellte in Bezug auf Boscalid fest: „Die Gefahr einer Verfrachtung des Wirkstoffs durch die Luft ist aufgrund des geringen Dampfdruckes minimal“ (BVL 2014, S.22). Die Ergebnisse des Baumrindenmonitorings zeigen, dass diese Feststellung falsch ist. Boscalid wurde in 18 der 47 Baumrindenproben nachgewiesen, in fünf Fällen mehrere hundert Meter bis über einen Kilometer von möglichen Emissionsquellen entfernt.

Dem RAR (2018) ist zu entnehmen, dass in der Krebsstudie an Ratten vermehrt gutartige Schilddrüsentumore (Adenome) beobachtet wurden, die im RAR als nicht relevant eingestuft wurden, verbunden mit der Schlussfolgerung, dass von Boscalid keine Krebsgefahr ausgehen würde. Diese Einstufung wurde mit offenbar falschen bzw. nicht transparent gemachten „historischen Kontrolldaten“ (HCD)<sup>6</sup> für die Befunde an den weiblichen Ratten begründet. Sowohl männliche als auch weibliche Ratten wiesen eine dosisabhängige Zunahme von Schilddrüsen-Adenomen auf. Selbst wenn man die Erklärung des Krebseffekts durch einen adaptiven Wirkungsmechanismus (verstärkte Synthese von Schilddrüsenhormonen aufgrund eines Boscalid-bedingten beschleunigten Abbaus in der Leber) gelten lässt, wäre eine Einstufung in die Krebskategorie 2 („Verdacht auf karzinogene

<sup>6</sup> HCD sind eine Sammlung der beobachteten Tumorfrequenzen in den Kontrollgruppen früherer Versuche. Laut OECD Guidance Nr. 116 (OECD 2012) können historische Kontrolldaten ausnahmsweise zur Interpretation von Krebsstudien an Labornagern herangezogen werden, sollten aber auf Daten von den letzten 5 Jahren vor Abschluss der Studie basieren. Von der Verwendung von „ranges“, also der Spannweite zwischen der niedrigsten und höchsten beobachteten Tumorfrequenz, wird abgeraten. Im vorliegenden Fall diente nicht nur ein solcher *range* als Bezugspunkt für die Argumentation der Behörden, sondern die Daten, aus denen der *range* generiert wurde, stammen aus einem Zeitraum von 20 statt maximal 5 Jahren.

Wirkung beim Menschen“) entsprechend der EU-Verordnung 1272/2008 angezeigt, so wie das in vergleichbaren Fällen – Captan, Dimoxystrobin, Folpet, (Clausing 2019) und Epoxiconazol (siehe unten) – getan wurde.

Der Mechanismus der fungiziden Wirkung von Boscalid basiert auf der Hemmung der Succinat-Dehydrogenase (SDH), einem ausschließlich in Mitochondrien vorkommenden Enzym.<sup>7</sup> In einer im November vorigen Jahres publizierten Studie (Bénil et al. 2019) wird auf die fehlende Berücksichtigung der Hemmung dieses Schlüsselenzyms bei der Risikobewertung von Fungiziden, deren Wirkung auf der Hemmung der SDH beruht (Bixafen, Boscalid, Fluopyram, Flutolanil, Fluxapyroxad, Isopyrazam, Penflufen, Penthiopyrad), hingewiesen. Die Autoren verweisen darauf, dass eine Fehlfunktion der Mitochondrien zur Entstehung zahlreicher Krankheiten, einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen, beteiligt ist. Störungen im Energiestoffwechsel der Mitochondrien können mit der Bildung hochreaktiver Sauerstoffmoleküle (so genannte ROS) und – daraus resultierend – mit einem als „oxidativer Stress“ bezeichneten Zustand verbunden sein. Oxidativer Stress ist ein anerkannter Mechanismus der Krebsentstehung (Klauning et al. 2010), und eine Entkopplung oder Hemmung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien ist ein anerkannter Mechanismus für die Entstehung von ROS (EFSA 2015). Es gibt also allen Grund, die Schilddrüsenbefunde ernstzunehmen, denn alternativ zum oben erwähnten „adaptiven“ Wirkungsmechanismus könnten die beobachteten Tumore auch durch einen Mechanismus bedingt sein oder mitverursacht werden, der eine Funktionsstörung der Mitochondrien beinhaltet.

Für Boscalid liegen also mehrere behördliche Einschätzungen vor, die mit der Realität nichts zu tun haben. Das betrifft sowohl die Unterschätzung der Abdriftgefahr als auch Unzulänglichkeiten bei der Krebsbewertung.

### 5.2. Clomazon

Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen wurde eine Krebsstudie an Ratten und eine Krebsstudie an Mäusen durchgeführt. Der behördliche Bewertungsbericht ist für eine kritische Analyse ungenügend detailliert. Die Angaben bezüglich der Krebsbewertung beschränken sich auf gutartige Lebertumore (Adenome). Zu weiteren Tumoren gibt es außer der pauschalen Feststellung, dass alle anderen in den Studien ermittelten Tumore nicht auf Clomazon zurückzuführen seien, keine Details. Informationen zur Art der statistischen Auswertung der Tumorinzidenzen fehlen völlig. Die Angaben zur Mortalität beschränken sich auf die Feststellung, dass es keine behandlungsbedingten Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Informationen darüber, wieviele Tiere bis zum Ende der Versuche überlebt haben (was Einfluss auf die prinzipielle Brauchbarkeit der Studien hat – siehe detailliertere Diskussion zu diesem Thema beim Wirkstoff Metalaxyl, 5.8.), fehlen.

Die wissenschaftliche Literatur zu Clomazon beschränkt sich nahezu ausschließlich auf Untersuchungen an Fischen.

### 5.3. Diflufenican

Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen wurde eine Krebsstudie an Ratten und eine Krebsstudie an Mäusen durchgeführt. Für beide Studien ist im behördlichen Bewertungsbericht für

---

<sup>7</sup> Mitochondrien sind ein bei allen Lebewesen, vom Einzeller bis zum Säugetier, existierendes Zellorganell, das eine Schlüsselrolle beim Energiestoffwechsel der Zellen innehat.

alle Versuchsgruppen eine ausreichende Überlebensrate bis zum Ende der jeweils zweijährigen Versuchsdauer ausgewiesen. Der Bericht enthält jedoch keinerlei Informationen zur Art der statistischen Auswertung der Tumorinzidenzen, so dass die Stichhaltigkeit der Feststellung, dass es „keine signifikanten behandlungsbedingten“ Tumorbefunde gab, nicht überprüft werden kann. Für die Rattenstudie ist von einer erhöhten Inzidenz interstitieller Hodentumoren die Rede, denen jedoch wegen fehlender Dosis-Wirkungsbeziehung die Relevanz abgesprochen wird. Daten wurden dazu nicht präsentiert, so dass diese Feststellung nicht unabhängig bewertet werden konnte.

Anhand der verfügbaren Informationen ist eine unabhängige Bewertung der Krebsgefahr von Diflufenican nicht möglich.

#### 5.4. Epoxiconazol

Auf Basis der Ergebnisse von 2 Krebsstudien (eine an Ratten, eine an Mäusen) wurde das Pestizid im Bewertungsbericht in die Krebskategorie 2 eingestuft. Die Einstufung basiert auf der Schlussfolgerung, dass die signifikant häufigeren hepatozellulären Adenome und Karzinome, die sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen beobachtet wurden, für den Menschen keine Relevanz haben, was vom Antragsteller mit Hilfe umfangreicher zusätzlicher Untersuchungen überzeugend belegt wurde.

Ein weiterer Krebsbefund - signifikant häufigere Lebercholangiome bei weiblichen Ratten – wurde von der zuständigen Behörde unberechtigterweise heruntergespielt. Eine Anerkennung dieses Befunds würde zwar nichts an der generellen Krebsbewertung (Kategorie 2) ändern, denn es ist ein gutartiger Tumor, der nur in einer Studie bei einem Geschlecht beobachtet wurde. Doch die Vorgehensweise der Behörde demonstriert ein weiteres Mal, dass die eigenen Regeln nicht eingehalten werden, was Krebseffekte „unsichtbar“ macht. Die Daten sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Häufigkeit von Leber-Cholangioma bei weiblichen Ratten (Daten aus RAR 2019, Vol. 3 B.6).  
Signifikanz-Daten: eigene Berechnungen mit Cochran-Armitage-Trend Test (einseitig).

Dosis (ppm im Futter)	0	30	150	750	1,500
Inzidenz (Tiere mit Befund/Tiere insgesamt), chronische Studie	0/20	0/20	0/20	1/20	1/20
Inzidenz (Tiere mit Befund/Tiere insgesamt), Krebsstudie	0/50 (0%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)	4/50 (8%)
Inzidenz (Tiere mit Befund/Tiere insgesamt), chronische Studie und Krebsstudie kombiniert	0/70 (0%)	3/70 (4%)	3/70 (4%)	4/70 (4%)	5/70* (7%)

\* statistisch signifikant ( $p = 0.0457$ )

Der *statistisch signifikante* Anstieg der Leber-Cholangioma wird von den Behörden nicht ausgewiesen, nur dass es ein Anstieg war. Ferner verweisen die Behörden auf vom Antragsteller gelieferte HCD aus 33 verschiedenen Studien, die sie als „angemessen“ bezeichnen, weil sie „vom gleichen Labor“ und angeblich aus „relevanten Jahren“ stammen (RAR 2019, Vol. 3 B.6, S.145). Anschließend werden die HCD benutzt, um zu folgern, dass die erhöhte Inzidenz der Leber-Cholangioma im „range“ läge und nicht auf die Behandlung mit Epoxiconazol zurückzuführen sei.

Zunächst ist festzuhalten, dass als Zeitraum der Kontrollstudien die Jahre 1986 bis 1996 angegeben sind – eine Spanne von 10 Jahren, während die OECD (2012) einen Zeitraum von maximal 5 Jahren empfiehlt. Zur Kritik der Verwendung des „range“ wird auf Fußnote 6 verwiesen. Warum die Verwendung des „range“ problematisch ist, wird am vorliegenden Beispiel unmittelbar deutlich: Der „range“ der HCD wird mit 0–14% angegeben, das arithmetische Mittel mit 1,8%. Auch wenn der RAR keine detaillierte Angaben liefert, legen diese Daten nahe, dass die 14% ein Ausreißer sind, denn bei gleichmäßiger Streuung der Einzelwerte sollte man ein arithmetisches Mittel von 6% oder 7% erwarten. Bei einem arithmetisches Mittel von 1,8% ist zu erwarten, dass die absolute Mehrzahl der HCD unter 6% liegt. Mithin können auch aus diesem Grund die HCD nicht als entlastendes Argument verwendet werden.

Zugleich ist Epoxiconazol wegen der Gefahr für Schäden beim ungeborenen Leben als reproduktionstoxisch Kategorie 1B eingestuft (ECHA 2012). Laut EU-Pestizidverordnung 1107/2009 hätte der Wirkstoff mit dieser Gefahreneinstufung vom Markt genommen werden müssen. Die Genehmigung für Epoxiconazol, das in der EU als „Substitutionskandidat“ eingestuft ist, lief am 30. April 2019 aus, wurde aber aufgrund von Kapazitätsengpässen bei den Behörden<sup>8</sup> bis zum 30. April 2020 verlängert. Da am 23. Januar dieses Jahres der Entwurf des RAR zur öffentlichen Kommentierung freigegeben wurde, ist zu vermuten, dass eine erneute Verlängerung dieser Art ausgesprochen wird. Die Verlängerung im Jahr 2019 war nicht die erste für Epoxiconazol (vgl. EPRS 2018).

#### 5.5. Ethofumesat

Von den Behörden wurden insgesamt fünf Krebsstudien bewertet (jeweils eine an Wistar- und Sprague-Dawley Ratten, CD-1 und Swiss Albino Mäusen sowie am Goldhamster). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass von Ethofumesat keine Krebsgefahr ausgeht.

#### 5.6. Flufenacet

Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen wurde eine Krebsstudie an Ratten und eine Krebsstudie an Mäusen durchgeführt. Im Bewertungsbericht wurden die Tumorbefunde umfassend und detailliert präsentiert. Substanzbedingte Effekte waren nicht zu erkennen, was zur Schlussfolgerung führt, dass von Flufenacet keine Krebsgefahr ausgeht.

#### 5.7. Glyphosat

Die unterschiedliche Einschätzung der von Glyphosat ausgehenden Krebsgefahr war Gegenstand einer intensiven öffentlichen Kontroverse. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation bewertete Glyphosat als „wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“, während die Europäische Chemikalien-Agentur (ECHA) und die EFSA auf Basis der vom deutschen Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) erstellten Bewertungsberichte die Ansicht vertreten, dass Glyphosat nicht krebserregend sei. In einer gründlichen Analyse dieser Berichte dokumentierten Clausing et al. (2018), dass das BfR und die europäischen Behörden teils falsche Behauptungen aufstellten und teils die für sie geltenden Kriterien und Leitlinien verzerrt anwendeten, um ihre abweichende Einschätzung zu rechtfertigen. Aus diesem Grund wurde von mehreren europäischen NGOs in Österreich, Deutschland und Frankreich Strafanzeige gegen das BfR

<sup>8</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0168&from=DE>

und Monsanto wegen wissenschaftlichen Betrugs gestellt, die jedoch keine juristischen Konsequenzen nach sich zogen.

### 5.8. Metalaxyl<sup>9</sup>

Basierend auf einer Krebsstudie an Ratten und einer an Mäusen bewerteten die Behörden Metalaxyl als nicht-karzinogen. Beide Studien wurden in den 1970er Jahren durchgeführt. Damals war das Qualitäts-Sicherungssystem GLP (*Good Laboratory Practice*), das wegen massiver Datenfälschungen kurze Zeit später eingeführt wurde, noch nicht etabliert. Bemerkenswert ist, dass diese Nicht-GLP-Studien der chemischen Industrie von den Behörden noch heute akzeptiert werden, während die gleichen Behörden Studien aus dem akademischen Bereich oftmals mit der Begründung ablehnen, dass sie nicht unter GLP durchgeführt wurden.

Neben dem formalen Mangel fehlender GLP-Konformität ist die Krebsstudie an Ratten mit einem weiteren gravierenden Mangel behaftet. In den gesetzlich geforderten Krebsstudien werden üblicherweise anhand der Versuchsergebnisse von 400 Ratten und 400 Mäusen Rückschlüsse gezogen, die für die Gesundheit der rund 500 Millionen EU-Bürger von großer Relevanz sind. Um die Aussagekraft solcher Krebsstudien zu gewährleisten, ist es wichtig, dass eine ausreichend große Zahl von Tieren das Ende der Versuchsdauer erreicht (bei Ratten 24 Monate), denn bei allen Lebewesen entwickeln sich viele Tumore besonders gegen Ende der Lebenszeit. Deshalb empfiehlt die Leitlinie zur Auswertung von Krebsstudien, dass für einen Negativbefund, also für die Schlussfolgerung, die getestete Substanz begründe keinen Krebsverursacht, am Versuchsende in jeder Versuchsgruppe mindestens 50 Prozent der Tiere überlebt haben sollen (OECD 2012). Diese 50 Prozent wurden bei der Rattenstudie mit Metalaxyl jedoch von keiner einzigen Gruppe erreicht. Die Überlebensraten schwankten zwischen 29 und 40 Prozent. Erschwerend kommt hinzu, dass in dieser Studie durchaus Krebseffekte beobachtet wurden – z.B. die Häufung eines Schilddrüsentumors (C-Zell Adenom) bei mit Metalaxyl behandelten weiblichen Ratten –, die von den Behörden unter Verweis auf eine vermeintlich fehlende Dosisabhängigkeit sowie fehlende historischen Kontrolldaten als bedeutungslos erklärt wurden. Die fehlende Dosisabhängigkeit hätte bei einer ausreichenden Zahl bis zum Versuchsende überlebender Tiere gegebenenfalls zum Vorschein kommen können.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Vermarktungsgenehmigung für Metalaxyl nicht hätte erteilt werden dürfen, da die in der EU geltenden Voraussetzungen für eine solche Genehmigung nicht erfüllt sind, solange die gesetzlich geforderten Studien nicht in der geforderten Qualität zur Bewertung vorliegen. Dieser Mangel wurde von den Behörden missachtet, und es wurde eine erneute Genehmigung bis zum 30. Juni 2023 erteilt.

### 5.9. Pendimethalin

Für eine gründliche kritische Bewertung ist der Behördenbericht zu intransparent und zu wenig detailliert. So fehlen Angaben zum angewendeten statistischen Verfahren, und die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Schilddrüsentumoren wird mit dem Verweis „a dose probably > MTD“ (Dosis wahrscheinlich oberhalb der MTD) relativiert (Bewertungsbericht 2015, Volume 3 B6, S. 100). MTD steht für *maximum-tolerated dose*. Während die MTD eines von mehreren Kriterien darstellt, um die Angemessenheit der Höchstdosis zu beurteilen, ist zu beachten, dass die Definition einer MTD

<sup>9</sup> Von Metalaxyl existieren zwei Enantiomere (<https://de.wikipedia.org/wiki/Enantiomer>). In der EU ist das als Metalaxyl-M bezeichnete, rechts-drehende Enantiomer zugelassen.

vielschichtig ist (OECD 2012). Im Bewertungsbericht wird jedoch lediglich die oben zitierte Feststellung getroffen; es wird weder ausgeführt, was mit „probably“ gemeint ist, noch welche Kriterien zur Definition der MTD herangezogen wurden. Insofern bleibt unklar, mit welcher Begründung der Befund einer erhöhten Inzidenz von Schilddrüsentumoren verworfen wurde. Dabei bekommen die Schilddrüsenbefunde im Licht von zwei neueren Publikationen zusätzliche Relevanz, denn diese beiden epidemiologischen Studien legen einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsen-Unterfunktion und Pendimethalin-Exposition von Pestizidanwendern (Lerro et al. 2017) und deren Ehepartnern (Shrestha et al. 2018) nahe. Folglich ist nicht auszuschließen, dass die Schilddrüse auch beim Menschen Zielorgan für die toxische Wirkung von Pendimethalin ist, auch wenn die Relevanz der bei Ratten beobachteten Schilddrüsenadenome von den Behörden bestritten wird (EFSA 2016).

### 3.10. Prosulfocarb

Die behördliche Bewertung der Krebsgefahr von Prosulfocarb beruht auf einer Studie an Ratten und einer an Mäusen. Die Behörden selbst beschreiben beide Studien als von begrenztem Wert, aber zugleich als „akzeptabel“ – und ziehen ungeachtet des begrenzten Werts die Schlussfolgerung, dass Prosulfocarb nicht krebserregend sei.

Bei der Rattenstudie gab es das gleiche Problem wie bei Metalaxyl: Die von der OECD (2012) empfohlene Mindestüberlebensrate von 50 Prozent am Versuchsende wurde in allen Gruppen deutlich unterschritten und lag zwischen 22 und 48 Prozent. Darüber hinaus wurde der Versuch bei den weiblichen Tieren vorzeitig abgebrochen. Im Gegensatz zu Metalaxyl wurde dieser Mangel unter Verweis auf die OECD-Empfehlung zwar explizit beschrieben, was die Behörden jedoch nicht daran hinderte, die wissenschaftlich unhaltbare Behauptung der Industrie<sup>10</sup> und die darauf fußende Schlussfolgerung, Prosulfocarb sei nicht krebserregend, zu übernehmen. Im behördlichen Bewertungsbericht wurden nur für einen Tumortyp (Pheochromocytoma in den Nebennieren) Daten präsentiert, wobei trotz inakzeptabel reduzierten Überlebensraten eine Erhöhung sichtbar wurde. Inwiefern bei anderen Tumortypen eventuell ein gehäuftes Auftreten unterschlagen wurde, lässt sich nicht beurteilen.

Die Studie an Mäusen wurde behördlicherseits zu Recht wegen zu niedriger Dosierung kritisiert, aber trotzdem als Begründung für das Fehlen von Krebseffekten von Prosulfocarb verwendet. Alarmierend ist die Tatsache, dass trotz zu niedriger Dosierung erhöhte Inzidenzen für Lungentumore bei weiblichen Tieren festgestellt wurden. Wie nachstehende Tabelle zeigt, war diese Erhöhung bei Anwendung des von der OECD (2012) empfohlenen Trend-Tests<sup>11</sup> für Lungenadenome und die Kombination von Lungenadenomen und -karzinomen statistisch signifikant (siehe rechte Spalte  $p < 0.05$ ). Im Gegensatz dazu wird im Behördenbericht von einer nicht signifikanten Erhöhung gesprochen.

<sup>10</sup> Der Antragsteller (Syngenta) stellte die Behauptung auf, die Identifizierung von substanzbedingten Tumoreffekten wäre auch bei der geringeren Überlebensrate möglich gewesen, weil die Überlebensrate der Prosulfocarb-behandelten Gruppen höher gewesen sei als in den Kontrollgruppen. Diese Behauptung ist aus mehreren Gründen unhaltbar, ohne dass hier ins Detail gegangen werden kann. Zwei Stichworte in diesem Zusammenhang sind: verminderte Wahrscheinlichkeit der Entdeckung seltener Tumore und die mit einer kleineren Stichprobe verbundene Abnahme der Stärke des statistischen Tests.

<sup>11</sup> vgl. Clausing et al. (2018) für eine Diskussion zur statistischen Auswertung von Tumorfrequenzen.



Tabelle 8: Statistische Signifikanz ( $p$ -Wert $<0.05$ ) von Lungentumoren in der Krebsstudie an Mäusen.

Dosis (mg/kg Körpergewicht)	0	7.2	85	350	p-Wert
Adenoma (gutartig)	2/60	0/60	3/60	7/60	0.0042
Carcinoma (bösartig)	0/60	0/60	0/60	2/60	0.0617
Kombiniert	2/60	0/60	3/60	9/60	0.0005

Zusätzlich wurde die Erhöhung mit offenbar falschen historischen Kontrolldaten (die wenigen Details im Bewertungsbericht deuten darauf hin) für irrelevant erklärt.

Die momentan bis zum 31. Oktober 2020 erteilte Vermarktungsgenehmigung für Prosulfocarb hätte nicht erteilt werden dürfen, solange die gesetzlich geforderten Studien nicht in der geforderten Qualität zur Bewertung vorliegen. Das beobachtete Auftreten von erhöhten Tumorfrequenzen in zwei voneinander unabhängigen Versuchen würde formal eine Klassifizierung in Krebskategorie 1B rechtfertigen (vgl. EU-Verordnung 1272/2008).

#### 5.11. Prothioconazol

Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen wurde eine Krebsstudie an Ratten und eine Krebsstudie an Mäusen durchgeführt. Im Bewertungsbericht wurden die Tumorbefunde umfassend und detailliert präsentiert. Substanzbedingte Effekte waren nicht zu erkennen, was zur Schlussfolgerung führt, dass von Prothioconazol keine Krebsgefahr ausgeht.

#### 5.12. S-Metolachlor<sup>12</sup>

Im behördlichen Bewertungsbericht wurden eine Krebsstudie an Ratten und eine an Mäusen beschrieben. In beiden Studien, besonders aber in der Studie an Mäusen, wurde die empfohlene Überlebensrate von 50 Prozent zum Versuchsende unterschritten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Überlebensrate (%) in den behördlich bewerteten Krebsstudien mit S-Metolachlor.

Fettdruck = Unterschreitung der von der OECD (2012) empfohlenen Mindestrate von 50% zum Versuchsende

Tierart	Geschlecht	Kontrolle	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Maus	männlich	<b>40</b>	<b>48</b>	60	55
Maus	weiblich	54	<b>38</b>	<b>47</b>	<b>46</b>
Ratte	männlich	54	57	<b>42</b>	57
Ratte	weiblich	54	<b>49</b>	<b>48</b>	67

Explizit wird selbst im behördlichen Bewertungsbericht für die Mäusestudie hervorgehoben, dass in allen Dosierungen die empfohlene Überlebensrate bei mindestens einem Geschlecht unterschritten wurde. Die Studie wurde deshalb als „ergänzend“ eingestuft. Somit fehlt eine der beiden gesetzlich

<sup>12</sup> S-Metolachlor ist ein Stereoisomer des Isomerengemischs von Metolachlor. Aufgrund der erheblich stärkeren herbiziden Wirksamkeit dieses Isomers ist in Europa nur noch der Wirkstoff S-Metolachlor genehmigt. Von einer Studie an Wasserflöhen (*Daphnia magna*) abgesehen, sind keine Toxizitätsunterschiede zwischen Matolachlor und S-Metolachlor bekannt (vgl. Silver et al. 2015). Die Behörden beziehen sich bei der Krebsbewertung auf Studien mit dem Isomerengemisch.

geforderten Studien zur Krebsbewertung und mithin die Voraussetzung für eine Vermarktungsgenehmigung von S-Metalochlor.

In der Krebsstudie an Ratten wurde bei den weiblichen Tieren eine dosisabhängige, statistisch signifikante Zunahme von Krebsveränderungen in der Leber (*neoplastic nodules*) beobachtet. In einer epidemiologischen Studie wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Leberkrebs bei den Anwendern von Metolachlor ermittelt (Silver et al. 2015). Die Autoren verwiesen darauf, dass die Umweltbehörde der USA (EPA) wegen der Leberkrebsbefunde in der Rattenstudie Metolachlor als „mögliches Karzinogen beim Menschen“ einstufen. Es ist unverständlich, warum die EU-Behörden nicht „eins und eins zusammenzählten“ – in der Wissenschaft als „*weight of evidence*“ bezeichnet – und die notwendigen Schlussfolgerungen zogen.

Stattdessen wurde im zusammenfassenden Band 1 des Entwurfs des behördlichen Bewertungsberichts geschlussfolgert, dass für S-Metolachlor keine Krebsklassifizierung erforderlich sei. Mit anderen Worten, die Behörden akzeptieren das Fehlen einer vollwertigen Studie bei Mäusen und betrachten die Krebsbefunde an der Leber von Ratten trotz Hinweisen auf ähnliche Befunde beim Menschen (Silver et al. 2015) als nicht relevant. Ein solches Herangehen ist mit dem in der EU-Pestizidgesetzgebung verankerten Vorsorgeprinzip nicht kompatibel. Die derzeitige Vermarktungsgenehmigung gilt bis zum 31. Juli 2020.

### 5.13. Terbutylazin

Die behördliche Bewertung der Krebsgefahr von Terbutylazin beruht auf sechs Krebsstudien, drei an Ratten und drei an Mäusen. In zwei der drei Rattenstudien wurde eine erhöhte Häufigkeit von bösartigem Brustdrüsenkrebs (Adenokarzinom) beobachtet. Hinzu kommt in einer der Rattenstudien vermehrter Hodenkrebs. Da die vermehrte Häufigkeit von Brustdrüsenkrebs nach Behördenansicht vermutlich durch einen nicht-gentoxischen Mechanismus verursacht wurde, schlug die EFSA in ihrer Schlussfolgerung eine Klassifizierung als Substanz mit Verdacht auf krebserregende Wirkung (damalige Kategorie R40, heute Kategorie 2) vor (EFSA 2011). Großbritannien als Berichtersteller für die Bewertung durch die ECHA kommt zu der gleichen Schlussfolgerung (ECHA 2014). Auf Basis von zwei von der Industrie eingereichten ergänzenden Studien, die nicht öffentlich zugänglich sind, vertritt das *Risk Assessment Committee* der ECHA abschließend die Meinung, dass die in den Rattenstudien beobachtete vermehrte Häufigkeit von Brustdrüsenkrebs ein ratte-spezifisches Phänomen sei und verwarf deshalb die vorgeschlagene Krebskategorie 2 für Terbutylazin. Neuere Studien belegen mögliche gentoxische Effekte durch Terbutylazin (Tariba Lovaković et al. 2017, Želježić et al. 2018), was auf einen möglichen Mechanismus für die Krebsentstehung hinweist. Hinzu kommt eine von den Behörden nicht berücksichtigte Publikation zu einem hormonschädigenden Wirkungsmechanismus (Kjeldsen et al. 2013). Hormonschädigende Wirkungen sind ein potenzieller Mechanismus für die Entstehung von Krebs bei Organen und Geweben, die einer hormonellen Steuerung unterliegen. Deshalb ist dieser Mechanismus für die in den Rattenstudien beobachteten Krebstypen (Brustdrüsenkrebs und Hodenkrebs) von besonderer Bedeutung.

Die von der ursprünglichen Einstufung abweichende Kategorisierung von Terbutylazin als „nicht krebserregend“ hält einer kritischen Prüfung nicht stand.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In einer 2019 veröffentlichten Studie zu einem bundesweiten Monitoring der Immissionsbelastung der Luft durch Pestizide wurden insgesamt 104 verschiedene Pestizide nachgewiesen. Im vorliegenden Bericht werden 15 der am häufigsten nachgewiesenen Wirkstoffe näher betrachtet: Boscalid, Clomazon, Diflufenican, Epoxiconazol, Ethofumesat, Flufenacet, Glyphosat, Metalaxyl, Metazachlor, Pendimethalin, Prosulfocarb, Prothioconazol, S-Metolachlor, Tebuconazol, Terbuthylazin.

Hervorzuheben ist, dass 13 von 14 Wirkstoffen (für den 15. Wirkstoff war kein adäquater Wert für den Dampfdruck vorhanden) offiziell als nicht flüchtig einzustufen sind, wenn man die Kriterien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA 2014) zugrunde legt, d.h. ihr Dampfdruck beträgt weniger als  $5 \times 10^{-3}$ , gemessen bei 25 °C (Tabelle 3). Während Clomazon als einziger Wirkstoff einen Wert oberhalb dieser Grenze aufweist, wurden beim Baumrindenmonitoring 11 Wirkstoffe mit „schwacher Flüchtigkeit“ an Standorten nachgewiesen, die sich in mittlerer (mehrere hundert Meter) bis weiter Entfernung (über 1 km) von landwirtschaftlichen Nutzflächen befanden (Tabelle 4).

In der vorliegenden Studie wird erläutert, dass die Berücksichtigung einer Exposition des Menschen über die Atemluft ungenügend ist und warum das ein Problem darstellt. Zu den Problempunkten zählen ein eventuell unterschiedlicher Metabolismus (Abbau im Körper) der Pestizide, wenn sie über die Lunge in den Körper gelangen, die ungenügende Berücksichtigung einer Mehrfachbelastung des Organismus durch verschiedene Pestizide und/oder durch das gleiche Pestizid bei parallelem Eintritt in der Körper durch den Magen-Darm-Trakt und die Lunge.

Wegen der besonderen Bedeutung einer möglichen Krebsgefahr durch Pestizide wurde von 13 Wirkstoffen die Bewertung der Krebsgefahr in den Behördenberichten einer kritischen Analyse unterzogen, wobei die offiziell geltenden Maßstäbe die Grundlage bildeten. Nur für vier Wirkstoffe (Epoxiconazol, Ethofumesat, Flufenacet, Prothioconazol) war die Krebsbewertung in den Behördenberichten ausreichend detailliert und die Einstufung als „nicht krebserregend“ schlüssig begründet. **Bei sieben Wirkstoffen (Boscalid, Glyphosat, Metalaxyl, Pendimethalin, Prosulfocarb, S-Metolachlor, Terbuthylazin) wiesen entweder die Studien selbst oder deren Bewertung erhebliche Mängel auf. Für zwei Wirkstoffe (Clomazon, Diflufenican) enthielten die Bewertungsberichte so wenige Details, dass eine unabhängige Bewertung nicht möglich war.**

Aus dem Dargestellten ergeben sich die nachstehenden Schlussfolgerungen:

- Die Kriterien der Bewertung einer möglichen Exposition des Menschen über die Atemluft, die bisher nur den Dampfdruck der Wirkstoffe einbeziehen, müssen dringend überprüft werden.
- Die Risikobewertung einer Pestizidexposition über die Atemluft erfolgt derzeit nur aus einer stark eingeschränkten Sichtweise. Ähnlich wie bei der ebenfalls noch ungenügenden Bewertung von Mehrfachrückständen in Lebensmitteln bedarf die Risikobewertung einer inhalativen Exposition einer Aktualisierung.
- Die Bewertung der Krebsgefahr, einer kritischen Stoffeigenschaft, war bei sieben von 13 der am häufigsten in Baumrindenproben gefundenen Wirkstoffe ungenügend. Dass die Behörden regelmäßig ihre eigenen Bewertungskriterien falsch anwenden oder außer Acht lassen, und dadurch zu einer verharmlosenden Krebsbewertung kommen, ist völlig inakzeptabel. Es zeigt sich, dass das Behördenversagen bei der Krebsbewertung von Glyphosat kein Einzelfall war.

## 7. Abkürzungen

BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
DAR	Draft Assessment Report
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Agency
GLP	Good Laboratory Practice
IARC	International Agency for Research on Cancer
MTD	Maximum Tolerated Dose
NGO	Nichtregierungsorganisation
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
PAN	Pestizid Aktions-Netzwerk
RAR	Renewal Assessment Report
ROS	Reactive Oxygen Species
SDH	Succinat-Dehydrogenase
TIEM	<b>TIEM</b> Integrierte Umweltüberwachung GbR

## 8. Quellen

*Hinweis:* Die behördlichen Bewertungsberichte (siehe Tabelle 1), sind per Internet verfügbar (<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?0-1.ILinkListener-outputForm-outputDocumentsContainer-documents-1.fileNameLnk> bzw. [http://www.efsa.europa.eu/en/search/site/Public%20consultation%20on%20the%20active%20substance?f%5B0%5D=im\\_field\\_subject%3A62081&f%5B1%5D=sm\\_hierarchy\\_type%3AConsultation](http://www.efsa.europa.eu/en/search/site/Public%20consultation%20on%20the%20active%20substance?f%5B0%5D=im_field_subject%3A62081&f%5B1%5D=sm_hierarchy_type%3AConsultation)) und werden nachstehend nicht gesondert als Quellen aufgelistet. Das gleiche gilt, sofern verwendet, für die Schlussfolgerungen der EFSA (abrufbar über <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?AllField=Conclusion>).

Bénil, P.; Kahn, A.; Chretien, D. et al. (2019): Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS ONE* 14(11): e0224132, doi: 10.1371/journal.pone.0224132.

BVL (2014): PSM-Zulassungsbericht (Registration Report). Pflanzenschutzmittel: Viverda. Auftragsnummer 007313-00/00. Wirkstoffe Boscalid, Pyraclostrobin, Epoxiconazol. Stand 08.04.2014, Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit.

Clausing, P.; Robinson, C.; Burtscher-Schaden; H. (2018): Pesticides and public health: an analysis of the regulatory approach to assessing the carcinogenicity of glyphosate in the European Union. *J. Epidemiol. Community Health* 72: 668–672, doi:10.1136/jech-2017-209776.

Clausing, P. (2019): Chronically Underrated? A review of the European carcinogenic hazard assessment of 10 pesticides. <https://pan-germany.org/download/chronically-underrated-a-review-of-the-european-carcinogenic-hazard-assessment-of-10-pesticides/?wpdmdl=1739&ind=1571403216648>

Clausing, P. (2020): WHO Guideline Value for Atrazine in Drinking Water. A Critical Review (in press).

ECHA (2012): Committee for Risk Assessment, RAC, Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level on toxicity to reproduction of Epoxiconazole. ECHA/RAC/A77-O-0000001412-86-08/F, Adopted 28 November 2012.

EFSA (2013a): Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 2013;11(7):3293.

EFSA (2013b): Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food EFSA Journal 2013;11(12):3472.

EFSA (2014): Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874.

EFSA (2015): Renewal Assessment Report. Glyphosate Addendum 1 to RAR. Assessment of IARC Monographs (2015): Glyphosate. European Food Safety Authority, 31 August 2015.112 [http://echa.europa.eu/documents/10162/13626/renewal\\_assessment\\_report\\_addenda\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13626/renewal_assessment_report_addenda_en.pdf).

EFSA (2016): Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pendimethalin. EFSA Journal 2016;14(3):4420; doi:10.2903/j.efsa.2016.4420

EFSA (2019a): Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA Journal 2019;17(3):5634

EFSA (2019b): FAQ: cumulative risk assessment of pesticides. <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/faq-cumulative-risk-assessment-pesticides>

EPRS (2018): Regulation (EC) 1107/2009 on the Placing of Plant Protection Products on the Market. Study. European Parliamentary Research Service, PE 615.668 April 2018.

Europäische Kommission (2016) Impact assessment defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Commission Staff Working Document. Main report SWD(2016) 211, final, Part 1/16.

Hofmann, F.; Schlechtriemen, U.; Kruse-Platz, M.; Wosniok, W. (2019): Biomonitoring der Pestizid-Belastung der Luft mittels Luftgüte-Rindenmonitoring und Multi-Analytik auf >500 Wirkstoffe inklusive Glyphosat 2014-2018. <https://www.enkeltauglich.bio/wp-content/uploads/2019/02/Bericht-H18-Rinde-20190210-1518-1.pdf>

JMPR (2009): Pesticide Residues in Food – 2007. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Atrazine, p. 37-138; ISBN 978 92 4 166523 0.

Kjeldsen, L.S.; Ghisari, M.; Bonfeld-Jørgensen, E.C. (2013): Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. Toxicol Appl Pharmacol.;272:453-564, doi: 10.1016/j.taap.2013.06.028.

Klaassen, C.D. (2019): Casarett and Doull's TOXICOLOGY. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill Education, New York u.a. O., 9. Auflage.

Klaunig, J.E.; Kamendulis, L.M.; Hocevar, B.A. (2010): Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis. *Toxicologic Pathology*, 38: 96-109, doi: 10.1177/0192623309356453.

Kruspig, B.; Valter, K.; Skender, B.; Zhivotovsky, B.; Gogvadze, V. (2016): Targeting succinate:ubiquinone reductase potentiates the efficacy of anticancer therapy. *Biochimica Biophysica Acta* 1863:2065-2071, doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.026

Lerro, C.C.; Beane Freeman, L.E.; DellaValle C.T., et al. (2018): Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators. *Occup. Environ. Med.* 75: 79-89, doi: 10.1136/oemed-2017-104431

OECD (2012): Guidance document 116 on the conduct and design of chronic toxicity and Carcinogenicity studies, supporting test guidelines 451, 452 and 453. 2nd edition. France, Paris: OECD Publishing.

OECD (2009a): Test Guideline No. 451: Carcinogenicity Studies. Paris, France: OECD Publishing.

OECD (2009b): Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies 453. Paris, France: OECD Publishing.

Oesch, F.; Fabian, E.; Landsiedel, R. (2019): Xenobiotica-metabolizing enzymes in the lung of experimental animals, man and in human lung models. *Archives of Toxicology* 93: 3419–3489, doi: 10.1007/s00204-019-02602-7.

PAN Europe (2018): Toxic mixtures of pesticide residues in fruit and vegetables keep on flooding EU markets. <https://www.pan-europe.info/press-releases/2018/08/toxic-mixtures-pesticide-residues-fruit-and-vegetables-keep-flooding-eu>

PAN Germany (2019): PAN International List of Highly Hazardous Pesticides (PAN List of HHPs) March 2019, Hamburg. <https://pan-germany.org/download/pan-international-list-of-highly-hazardous-pesticides/?wpdmdl=412&refresh=5e29ae7ec004c1579789950>

Shrestha, S.; Parks, C.G.; Goldner, W.S. et al. (2018): Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. *Environment International* 118: 282–292, doi: 10.1016/j.envint.2018.05.041.

Silver, S.R.; Bertke, S.J.; Hines, C.J. et al. (2015): Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *Int. J. Cancer*: 137: 2630–2643, doi: 10.1002/ijc.29621.

Tariba Lovaković, B.; Pizent, A.; Kašuba, V. et al. (2017): Effects of sub-chronic exposure to terbuthylazine on DNA damage, oxidative stress and parent compound/metabolite levels in adult male rats. *Food Chem. Toxicol.* 108 (Pt A): 93-103, doi: 10.1016/j.fct.2017.07.046.

Želježić, D.; Žunec, S.; Bjeliš, M. et al. (2018): Effects of the chloro-s-triazine herbicide terbuthylazine on DNA integrity in human and mouse cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 25:19065-19081, doi: 10.1007/s11356-018-2046-7.