

Wissen was bleibt - Grundlagen der Rückstandsbewertung und Rückstandshöchstgehalte (RHGs, engl. MRLs)

05.09.2024, BAuA Online-Seminarreihe „Zulassung von Biozidprodukten – Anforderungen, Erfahrungen und Erkenntnisse“

Dr. Kathrin Gottlob

Agenda

1 Gesetzliche Grundlagen

2 Biozid-Anwendungen in der Lebensmittel-Herstellung

3 Rückstandsbewertung

4 Rückstandshöchstgehalte (engl. Maximum Residue Limits)

Biozid-Rückstände in Lebensmitteln

Definition „Rückstand“ (Biozid-VO (EU) 528/2012 Art 3, (1) h)

- Stoff, einschließlich seiner Metaboliten und Abbau- oder Reaktionsprodukte
- in oder auf Lebens- und Futtermitteln (LM, FM) vorhanden
- stammt aus der Verwendung von Biozidprodukten

Warum Rückstandsbewertung?

- Biologisch aktive Substanzen
 - ⇒ potentiell toxikologisch relevant bei Exposition des Menschen
- (möglicherweise) unvermeidbare Rückstände in LM und FM

Wann wird Rückstandsbewertung für ein Biozid-Produkt durchgeführt?

- Wenn Rückstände in LM möglich sind



Gesetzliche Grundlagen

Biozid-VO [Reg. (EC) No. 528/2012]

- Datenanforderungen für die Rückstandsbewertung [Annex II 8.16 + 8.17, Annex III 8.8 + 8.9 + 8.10]
- RHG-Festlegung **ggf.** vor Produkt-Zulassung [Art 19 (1) e] im Einklang mit Regelungen für

Pestizide

Reg. (EC) No. 396/2005

Tierarzneimittel

Reg. (EC) No. 470/2009

LM-Kontaktmaterialien

Reg. (EC) No. 1935/2004

Kontaminanten

Reg (EWG) Nr. 315/93

**Unerwünschte Stoffe
in der Tierernährung**

Dir 2002/32/EG

Festlegung von Rückstandshöchstgehalten (RHG, engl. MRL)

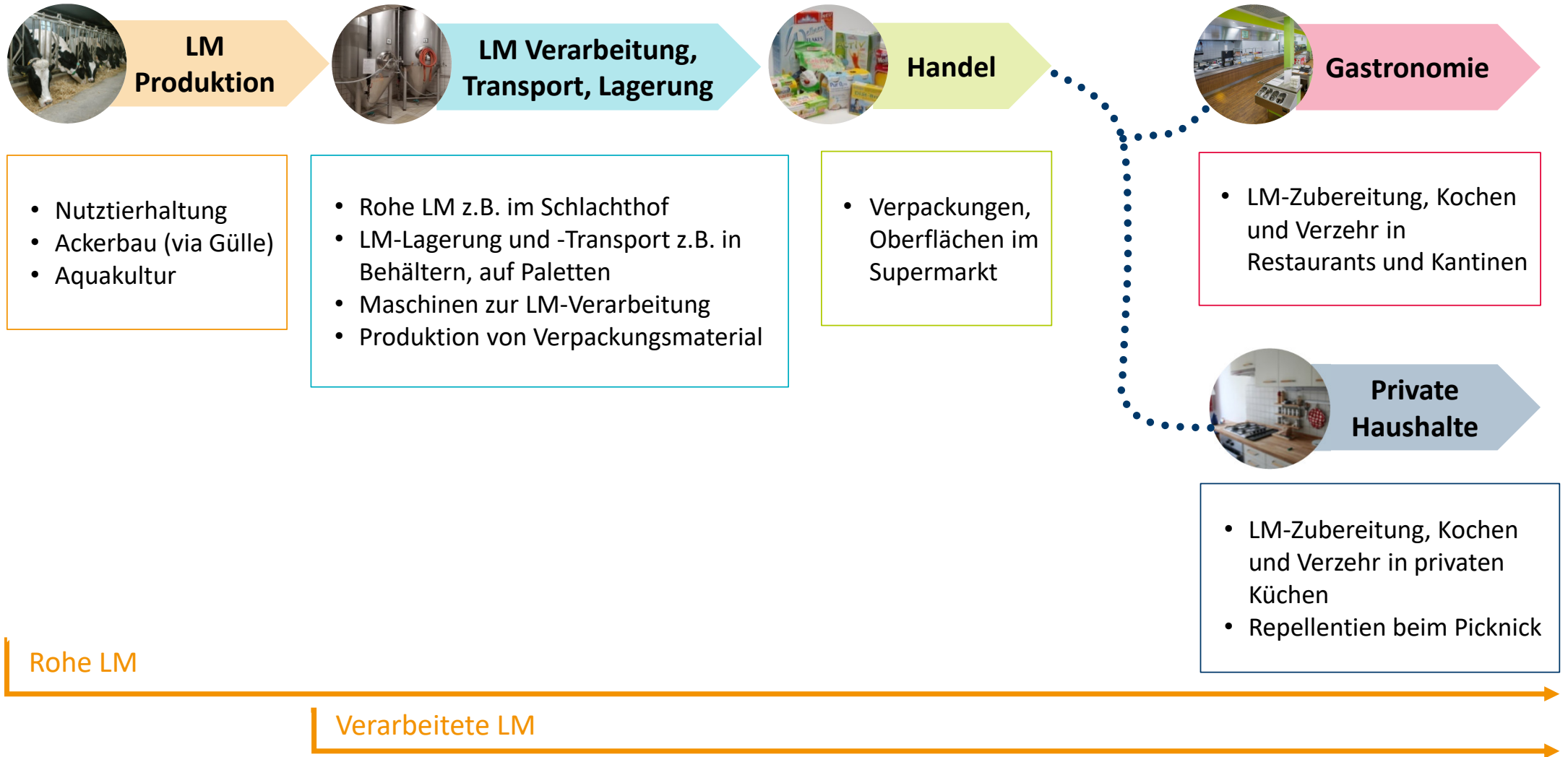
- Für Biozid-Anwendungen in der Nutztierhaltung: Reg (EC) No. 470/2009
- Für alle anderen Biozid-Anwendungen: COM Interim Approach

[CA-March17-Doc.7.6.c-final,
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/biocides/docs/2017_interimapproach_maximumresiduelimits_en.pdf]

Bewertung von Biozid-Rückständen in LM (1)

1. Transfer von Biozid-Rückständen auf LM möglich?

Biozid-Anwendungen in der LM-Herstellung – Beispiele



Checkliste 1:

Grundlegende Informationen zum Biozid-Produkt und dessen Anwendungen

- Wirkstoff-Eigenschaften (z.B. Dampfdruck, log Po/w)
- Produkt-Eigenschaften (z.B. Formulierung)
- Anwender (nicht-berufsmäßige, (geschulte) berufsmäßige)
- Bereich der Anwendung (z.B. drinnen, draußen, Nutztierhaltung, LM-Industrie, Privathaushalt)
- Ort der Anwendung (z.B. LM-Zubereitungsflächen, CIP, Küche, Stall, ganze Wände/Fußböden, begrenzte Bereiche z.B. in Spalten und Rissen)
- Zeitpunkt, Häufigkeit der Anwendung (z.B. täglich, saisonal)
- Applikationsmethode (z.B. Spray, Wischen, Köder)
- max. Aufwandmenge
- Anwendungsbestimmungen/RMMs (e.g. Spülen behandelter Oberflächen)
- Falls möglich: relevante LM-Gruppen (z.B. Getränke)

Empfehlung

Jede Art von Information ist willkommen:
detaillierte Beschreibung,
Bilder, Videos...

Checkliste 2: Information zu Biozid-Anwendungen im Tierstall

- Relevante Tierart(en), ggf. Haltungsform
- direkte Anwendung am Tier
- Anwendung in Gegenwart von Tieren (falls nicht, Wiederbetretungszeit nach der Biozid-Anwendung)
- Biozid-Anwendung in der Reichweite von Tieren
- (In)direkter Kontakt zw. Nutztier und Biozid-Produkt möglich (oral, dermal, inhalativ)
- Behandlung/Kontamination von FM, Tränkwasser
- Entfernen von FM und Tränkwasser vor der Anwendung
- Direkte Anwendung oder Abdecken/Entfernen von Futtertrögen und Wasserbehältern vor der Produktanwendung
- Direkte Behandlung von Gülle
- Wartezeit zw. Exposition des Nutztiers und LM-Gewinnung (z.B. Schlachtung)



Risikominimierungsmaßnahmen, Anwendungsbestimmungen

Allgemeines

- Klar und leicht verständlich (v.a. für nicht-berufsmäßige Anwender)
- Praktikabel
- Label im Zusammenhang mit dem Produkt und dessen Anwendung betrachten

... Vor Gebrauch immer das Etikett oder den Beipackzettel lesen und alle enthaltenen Anweisungen befolgen. Nur zum Gebrauch in Bereichen, die für Kinder, Haustiere und Nichtzieltiere unzugänglich sind. Nicht direkt anwenden auf oder in der Nähe von Lebensmitteln, Futtermitteln, Getränken, Nutztieren/Haustieren oder auf Oberflächen und Utensilien, die mit diesen in Kontakt kommen könnten. Nicht in der Nähe von Lebensmitteln, Getränken und Futtermitteln lagern.. ...



Frequently used sentences im SPC (mit Übersetzungen)

- Sammlung häufig genutzter Sätze in Frei-Text-Feldern des SPC
z.B. Anwendungsbestimmungen, Risikominimierungsmaßnahmen

Beispiele

N-127 *“Nicht direkt anwenden auf oder in der Nähe von LM, FM, Getränken, Nutztieren/Haustieren oder auf Oberflächen und Utensilien, die mit diesen in Kontakt kommen könnten.”*

N-304 *„ Nach der Anwendung des Biozidproduktes Oberflächen mit Trinkwasser spülen.“*

[<https://echa.europa.eu/de/support/dossier-submission-tools/spc>]

Bewertung von Biozid-Rückständen in LM (2)

1. Transfer von Biozid-Rückständen auf LM möglich?

2. Relevante Expositionsszenarien identifizieren

3. Rückstände in LM bewerten

Biozid-Anwendungen in der LM Herstellung – Leitfäden



Guidance on Estimating Livestock Exposure to Biocidal Active Substances

BPR Guidance
Vol. III Part B+C, Section 6

Guideline on Risk characterization and assessment of MRLs for biocides (EMA/CVMP)

EMA Guidance Document

Draft Guidance on Estimating Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Prof uses

Draft to be included in BPR Guidance
Vol. III Part B+C after finalisation

z.Zt. kein Leitfaden zur Schätzung der Verbraucherexposition und RHG-Ableitung

Guidance on Estimating Dietary Risk from Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Non-prof Uses

BPR Guidance
Vol. III Part B+C, Section 5

Grundlagen: Art der Rückstände

- Bewertung von Wirkstoff(en) und bedenklichen Beistoffen (SoCs, substance of concern)
- Alle Einflüsse auf Wirkstoff/SoC berücksichtigen (z.B. Metabolismus in Nutztieren, Abbau, LM-Verarbeitung)
 - (i) Während Biozid-Anwendung
 - (ii) Zwischen Anwendung und Biozid-Transfer auf LM
 - (iii) Nach Biozid-Transfer auf LM
- “Nature-of-residue”-Studien: z.B. Hydrolyse-Studie, Metabolismus-Studie in Nutztieren
- Verzicht auf “Nature-of-residue”-Studien im Einzelfall möglich (Begründung!)
z.B. Löslichkeit, $\log P_{O/W}$, Dampfdruck, Biodegradation, Licht-Sensibilität, ...

Ergebnis

- Identifizierung toxikologisch relevanter Rückstände
- Ggf. Anpassung von ADI/ARfD aus dem CAR

Grundlagen: Höhe der Rückstände

- Im Leitfaden geeignetes Szenario für das Biozid-Produkt und dessen Anwendung auswählen
- Für viele Szenarien lt. Leitfaden stufenweises Vorgehen von Rechenmodellen bis Rückstandsstudien
 - ⇒ Falls erforderlich, Szenario anpassen
 - ⇒ Verfeinerung der Rechenmodelle möglich,
z.B. Daten zur Effizienz von Spülschritten oder zu Rückständen auf behandelten Oberflächen
- Berechnungen und/oder Rückstandsstudien für die vorgesehene Biozid-Anwendung durchführen

Empfehlung

- Modifikation von Leitfaden-Szenarien begründen
- Vor Durchführung von Studien Studienplan bei eCA vorlegen

Bewertung von Biozid-Rückständen in LM (3)

1. Transfer von Biozid-Rückständen auf LM möglich?

2. Relevante Expositionsszenarien identifizieren

3. Rückstände in LM bewerten

4. Verbraucherexposition schätzen

5. Verbraucherrisiko bewerten

Verzehrsdaten & -modelle



Hinweis

- Identifizierung relevanter LM oft schwierig, wenn nur allg. Anwendungsbereich angegeben ist, z.B. LM-Industrie
- Kein Verzehrsmodell (kein Leitfaden) für hochverarbeitete LM vorhanden

Consumption data/model	Food commodities	Remarks	References
EMA Standard Food Basket	food of animal origin (raw)	to be used acc. to EMA guidance	COM Reg (EU) 2018/782
EFSA Pesticide Residue Intake Model (PRIMo), v3.1	food of plant & animal origin (raw, low level of processing)	based on data from EFSA Comprehensive Database	https://www.efsa.europa.eu/de/applications/pesticides/tools
EFSA Comprehensive European Food Consumption Database	food of plant & animal origin (all levels of food processing)	survey data collected by EU Member States for various consumer groups	https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/food-consumption-data
Food contact material (FCM) model	packaged food	Assumption: 60 kg adult, consumes 1 kg food (in 6 dm ² food packaging)	Note for guidance, EFSA Journal 2008;6(7):21r
WHO values	drinking water	adult: 2L/day, toddler: 1L/day, infant: 0.75L/day	WHO Domestic water quantity, service level and health, section 3.2, Second edition, 2020 https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1323860/retrieve

Grundlagen: Schätzung der Verbraucherexposition

Verbrauchergruppen

- Erwachsene (60 kg KG), Kleinkinder (10 kg KG), ggf. weitere Gruppen

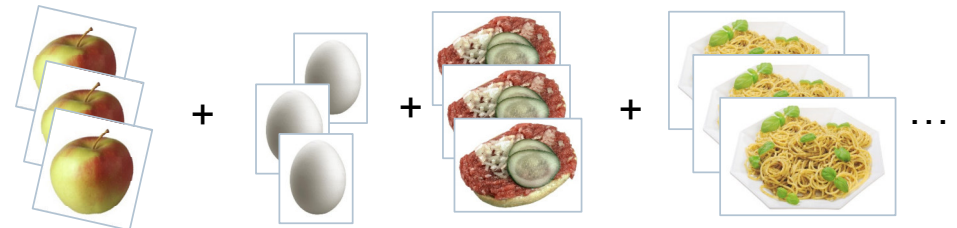
Akute Exposition

- Große Portion (einzelnes LM), innerhalb 24 h
- Max. Rückstand

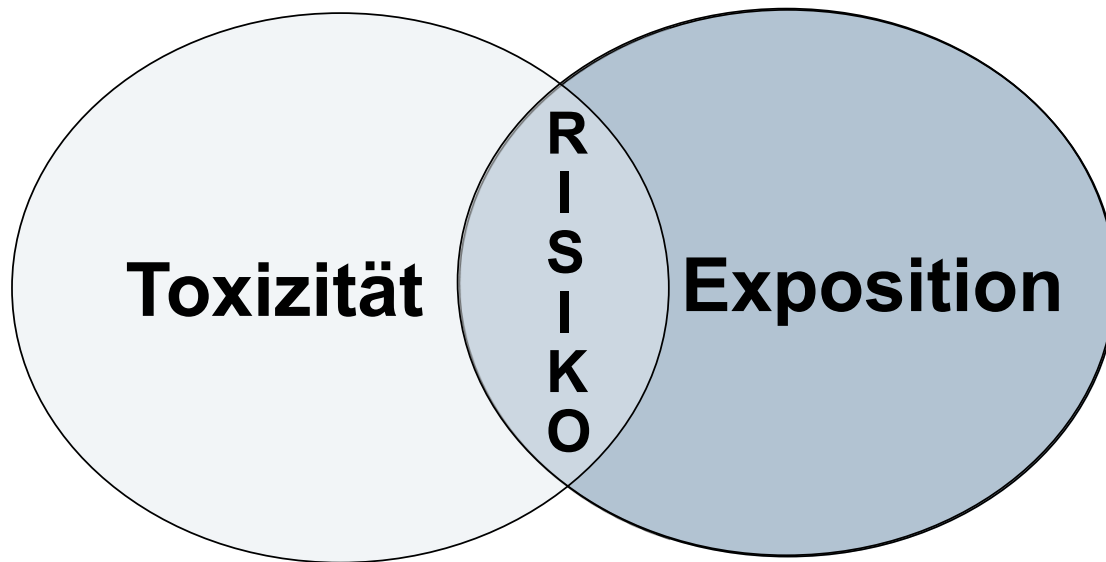


Chronische Exposition

- Durchschnittl. Portion (alle LM), gesamte Lebenszeit
- Mittlerer Rückstand



Grundlagen: Schätzung des Verbraucherrisikos



Verbraucherexposition > ADI u./o. ARfD
 ⇒ Verbraucherrisiko
 ⇒ Keine Zulassung der Biozid-Anwendung

Verbraucherexposition < ADI und ARfD
 ⇒ Kein Verbraucherrisiko
 ⇒ Zulassung der Biozid-Anwendung

$$ADI, ARfD = \frac{NOAEL}{\text{safety factor}}$$

$$\frac{\text{Rückstandshöhe} \times \text{Verzehr}}{\text{Körpergewicht}}$$

Bewertung von Biozid-Rückständen in LM (4)

1. Transfer von Biozid-Rückständen auf LM möglich?

2. Relevante Expositionsszenarien identifizieren

3. Rückstände in LM bewerten

4. Verbraucherexposition schätzen

5. Verbraucherrisiko bewerten

RHG-Einhaltung prüfen

Rückstandshöchstgehalte (RHG)

(= Maximum residue limits, MRLs)

Definition

- maximal zulässige Konzentration eines Wirkstoffs in einem Lebensmittel ⇒ kein toxikologischer Grenzwert!
- RHG-Festsetzung nach Erfordernis und so niedrig wie möglich
- Wozu RHGs? Handelsstandard Verbrauchersicherheit Überwachbarkeit Nachhaltigkeit

RHG-Überschreitung

- Ware nicht verkehrsfähig
- ABER: meist kein Gesundheitsrisiko (erst wenn Rückstand auch die ARfD überschreitet)

RHG-Einhaltung

- **Unabhängig vom Risiko** für Verbraucher über Rückstände in LM muss die Einhaltung bestehender RHGs geprüft werden
- Für Rückstände von Wirkstoff, bedenklichen Beistoffen und Desinfektionsnebenprodukten
- Vergleich geschätzter/gemessener Rückstände mit bestehenden RHGs (s. Folie Rechl. Grundlagen ⇒ **keine separate VO für Biozid-RHGs!**)
- Bei RHG-Überschreitung (und keiner weiteren Verfeinerungsmöglichkeit) ggf. Änderung/Festsetzung von RHGs prüfen
⇒ entsprechend COM Interim Approach (Details, Verfahren noch unklar)

ACHTUNG: Stimmt Identität der Substanz mit der Rückstandsdefinition des RHGs überein?

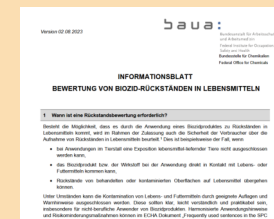
- Nicht immer Angabe der CAS Nr. in Datenbanken und VO
- Synonyme des Substanznamens prüfen

Zusammenfassung

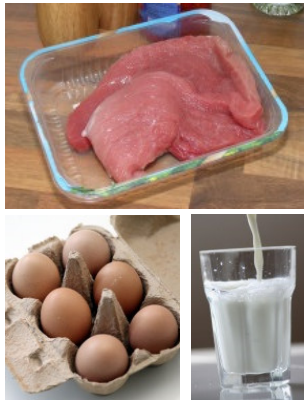
- **Detaillierte Information** zu Wirkstoff(en), Biozid-Produkt und **vorgesehener Biozid-Anwendung** einschließlich geeigneter und praktikabler **Anwendungsbestimmungen** und **RMMs** bereitstellen
- **Leitfäden zur Rückstandsbewertung** beachten, ggf. Verfeinerungen vornehmen bzw. bestehende Modelle anpassen
⇒ geeigneten Ansatz für das Biozid-Produkt und dessen Anwendung verwenden
- Einhaltung bestehender **RHGs/MRLs** prüfen – zusätzlich zur Risikobewertung

BAuA Fact Sheet Bewertung von Biozid-Rückständen in Lebensmitteln

<https://www.baua.de/DE/Themen/Chemikalien-Biostoffe/Chemikalienrecht/Biozide/Zulassungsverfahren>



Fragen?



Dr. Kathrin Gottlob
kathrin.gottlob@bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung
bfr.bund.de



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden
Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet






BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen

Verbraucherschutz zum Mitnehmen

BfR2GO – das Wissenschaftsmagazin des BfR

bfr.bund.de/de/wissenschaftsmagazin_bfr2go.html

Folgen Sie uns

-  @bfrde | @bfren | @Bf3R_centre
-  @bfrde
-  youtube.com/@bfr_bund
-  social.bund.de/@bfr
-  linkedin.com/company/bundesinstitut-f-r-risikobewertung
-  soundcloud.com/risikobewertung
-  threads.net/@bfrde
-  bsky.app/profile/bfrde.bsky.social

Abkürzungen

ADI	Acceptable daily intake	NOAEL	No observed adverse effect level
ARfD	Acute reference dose	PRIMo	Pesticide Residue Intake Model
BPR	Biocidal Product Regulation	PT	Product type
CIP	Clean-in-place	RHG	Rückstandshöchstgehalt
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products	RMM	Risk mitigation measure
eCA	Evaluating Competent Authority	SML	Specific migration limit
EFSA	European Food Safety Authority	SoC	Substance of concern
EMA	European Medicines Agency	SPC	Summary of Product Characteristics
FCM	Food contact material		
FM	Futtermittel		
KG	Körpergewicht		
LM	Lebensmittel		
LOQ	Limit of quantification		
ML	Maximum levels		
MRL	Maximum residue level		

Referenzen

Guidance documents

- Guidance on Biocidal Product Regulation
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>
 - **Vol. III, Parts B+C, Section 5:** Guidance on Estimating Dietary Risk from Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Non-prof Uses
 - **Vol. III Part B+C, Section 6:** Guidance on Estimating Livestock Exposure to Biocidal Active Substances
 - **Vol. III Part B+C, Annex A:** Substances of Concern
 - **Vol. V:** Disinfection By-Products
- Draft Guidance on Estimating Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Prof uses (to be included in BPR Guidance Vol. III Part B+C after finalisation):
<https://echa.europa.eu/about-us/who-we-are/biocidal-products-committee/working-groups/assessment-of-residue-transfer-to-food>
- EMA Guideline on Risk characterization and assessment of MRLs for biocides
<https://www.ema.europa.eu/en/risk-characterisation-assessment-maximum-residue-limits-mrl-biocides-scientific-guideline>
- Frequently used sentences in the SPC and translations
<https://echa.europa.eu/de/support/dossier-submission-tools/spc>

MRLs

- COM Interim Approach (CA-March17-Doc.7.6.2-final)
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/biocides/docs/2017_interimapproach_maximumresiduelimits_en.pdf

Food consumption data and models

- EFSA Pesticide Residue Intake Model (PRIMo)
<https://www.efsa.europa.eu/de/applications/pesticides/tools>
- EMA Standard Food Basket
COM Reg (EU) 2018/782
- EFSA Comprehensive European Food Consumption Database
<https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/food-consumption-data>
- FCM Note for guidance,
EFSA Journal 2008;6(7):21r
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-21>
- WHO Domestic water quantity, service level and health, section 3.2, Second edition, 2020
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1323860/retrieve>

Overview on dietary risk assessment

- BAuA Fact Sheet Assessment of biocide residues in food
<https://www.baua.de/EN/Topics/Chemicals-biological-agents/Chemicals-law/Biocides/Authorisation-procedure>

Bestehende RHGs (Relevante VO nach Biozid-VO Art. 19 (1)e)

Regulatory field	Regulatory background	Additional sources
Pesticide residues (MRL)	Reg (EC) No. 396/2005	EU Pesticides Database https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en
Veterinary drugs (MRL)	Reg (EC) No. 470/2009 Reg (EU) No. 37/2010	EMA website on MRLs: https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl
Food contact materials (specific migration limit, SML)	Reg (EC) No. 1935/2004 Reg (EU) No. 10/2011	BfR Recommendations on food contact materials https://www.bfr.bund.de/en/bfr_recommendations_on_food_contact_materials-308503.html
Contaminants (maximum levels, ML)	Reg (EEC) No. 315/93 Reg (EC) No. 1881/2006	COM website on contaminant legislation https://food.ec.europa.eu/safety/chemical-safety/contaminants/legislation_en
Undesirable substances in animal feed	Dir 2002/32/EG	