

BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände*

Toxikologie von Dialkylphosphaten (DAP)

Stellungnahme der „BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände“ vom 12. Oktober 2009

1 Hintergrund

Während ihrer 2. Sitzung am 6. Mai 2009 befasste sich die BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände mit Befunden zum Auftreten von Dialkylphosphaten (DAP) im Humanbiomonitoring und ihrer Bewertung hinsichtlich möglicher Gesundheitsschäden beim Menschen.

Neuere Studien z.B. von Zhang et al., 2008 [1] legen nahe, dass ein erheblicher Teil von ausgebrachten Organophosphaten bereits an und in der Pflanze metabolisiert wird und somit nicht die Aktivsubstanz, sondern bereits die DAP-Metabolite mit der Nahrung aufgenommen werden. Auf der Kommissionssitzung vorgestellte Ergebnisse von Untersuchungen des Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit kommen zu ähnlichen Schlüssen, wobei teilweise DAP Rückstände gefunden wurden, die um das 10-100fache über der Menge der Aktivsubstanz lagen. Dies deutet darauf hin, dass die üblicherweise im Rahmen von Biomonitoring-Programmen gemessenen DAP nicht ohne weiteres als repräsentativ für die Aufnahme der Organophosphat-Aktivsubstanzen angesehen werden können.

Eine Risikobewertung auf Grund der Annahme von toxikologischer Äquivalenz der gemessenen DAP mit einer berechneten Organophosphat-Aufnahme wäre also deutlich konservativer als bislang angenommen. Allerdings setzt das voraus, dass die DAP selbst nur eine vergleichsweise geringe Toxizität aufweisen.

2 Zusammenfassung

Daten zur Toxizität der DAP sind nur sehr begrenzt verfügbar und beschränken sich im Wesentlichen auf akute Toxizitätsstudien an der Ratte und in vitro-Genotoxizität. Diese Daten zeigen, dass DAP eine zum Teil deutlich geringere akute Toxizität als die zu Grunde liegenden Aktivsubstanzen aufweisen, was vor allem auf eine fehlende Cholinesterasehemmung zurückzuführen sein dürfte. Allerdings beruht die letztgenannte Annahme überwiegend auf theoretischen Überlegungen; Daten hierzu liegen außer für DEDTP (Diethyldithiophosphate) nicht vor. Die *in vitro*-Genotoxizitätsdaten sind mit einer Ausnahme negativ; zum DEDTP liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Daten zur subchronischen und chronischen Toxizität liegen nicht vor.

Der vom BfR auf der 2. Sitzung der Kommission vorgestellten Bewertung ist somit zuzustimmen:

- Die Wahrscheinlichkeit einer akuten Gefährdung durch DAP ist als gering einzustufen.
- Über eine mögliche subchronische und chronische Toxizität können keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.
- Die toxikologischen Daten lassen daher keine abschließende Risikobewertung zu.

* Die BfR-Kommissionen setzen sich aus externen, unabhängigen Sachverständigen zusammen. Die Stellungnahmen der BfR-Kommissionen müssen nicht der Meinung des BfR entsprechen.

3 Begründung

Verfügbare Daten zur Toxikologie der DAP

Es wurde ersichtlich, dass die toxikologischen Daten für DAP sehr begrenzt sind. Soweit vorhanden (was praktisch nur für DEDTP der Fall war) zeigten sie wie erwartet eine deutlich geringere Toxizität im Vergleich zu den Aktivsubstanzen.

Theoretische Überlegungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung von DAP im Vergleich zu Phosphorsäureester- und Phosphorsäurethioester-Wirkstoffen legen außerdem nahe, dass das Hemmungspotenzial der DAP gegenüber der Acetylcholinesterase und der neurotoxischen Esterase sehr viel geringer sein sollte. Zur chronischen Toxizität konnte keine wissenschaftlich belastbare Aussage getroffen werden.

Innerhalb der Kommission wurde diskutiert, wie die unzureichende Datenlage verbessert werden könnte. Als erster Schritt wurde vereinbart, dass die Vertreter der Industrie bei ihren Firmen nachfragen, ob ggf. zusätzliche Informationen zur Toxikologie der DAP vorhanden seien. Des Weiteren sollte versucht werden, im Gespräch mit Experten auf dem Gebiet weitere potenzielle Informationsquellen zu erschließen.

Zusätzliche Informationen seit der Kommissionssitzung

Nachfragen in den toxikologischen Abteilungen von großen Chemieunternehmen ergaben keine zusätzlichen Informationen zur Toxikologie der DAP. Dies bedeutet, dass entweder keine Untersuchungen vorgenommen wurden, oder dass etwaige historische Daten nach diversen Firmenzusammenschlüssen nicht mehr auffindbar sind.

Ergänzend zu der vom BfR vorgestellten Recherche hat die Kommission noch weitere Datenbank-Suchen durchgeführt, die allerdings auch nur begrenzten Erfolg hatten. Immerhin konnten einige zusätzliche Ergebnisse von Akutstudien und zur Genotoxizität gefunden werden. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst und die Datenquellen sind als Anhang beigefügt.

Tabelle 1: Zusätzliche Information zur Toxikologie der Dialkylphosphate

| | | rat oral LD ₅₀ (mg/kg bw) | mouse oral LD ₅₀ (mg/kg bw) | rat inhalation LD ₅₀ (mg/m ³ /4h) | genotoxicity |
|-------|-----------------------------|---|---|--|--|
| DMP | Dimethylphosphat | 8714 ¹⁾ | No data | No data | negative ²⁾ |
| DEP | Diethylphosphat | > 250 ³⁾ | No data | No data | negative ²⁾ |
| DMTP | Dimethylthio- phosphat | No data | No data | No data | negative ²⁾ |
| DETP | Diethylthio- phosphat | No data | No data | No data | negative ²⁾ |
| DMDTP | Dimethyldithio- phosphat | 694 ⁴⁾ | 1550 ⁴⁾ | 1700 ⁴⁾ | No data |
| DEDTP | Diethyldithio- phosphat | 4510 ⁵⁾ | No data | 1640 ⁵⁾ | Ames test positive ⁶⁾ Ames test negative ⁷⁾ |

¹⁾ United States National Library of Medicine (NLM) ChemIDplus lite: Dimethylphosphate RN: 813-78-5

²⁾ Fahrig, R: IARC Sci. Publ. 10, 161 (1974); DART Nr.: M-058548-01-1

³⁾ United States National Library of Medicine (NLM) ChemIDplus lite: Diethylphosphate RN: 589-02-7

⁴⁾ United States National Library of Medicine (NLM) ChemIDplus lite: O,O-Dimethyldithiophosphate RN: 756-80-9

⁵⁾ United States National Library of Medicine (NLM) ChemIDplus lite: O,O-Diethylphosphorodithionate: RN 298-06-6

⁶⁾ National Library of Medicine, Toxnet, Hazardous Substances Data Base (HSDB): Diethylphosphorodithionate: CASRN 298-06-6

⁷⁾ United States Environmental Protection Agency (US EPA) High Production Volume Information System (HPVIS): Phosphorodithioic acid, O,O-diethyl ester.

Die Ergebnisse unterstützen im Wesentlichen die oben genannte Schlussfolgerung, dass DAP eine – zum Teil deutlich – geringere akute Toxizität als die Aktivsubstanzen aufweisen. Die Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ mit Ausnahme des DEDTP. Bei diesem Metaboliten liegen sowohl ein positiver als auch ein negativer Ames-Test vor. Ohne direkten Zugriff zu den genannten Quellen kann die Datenlage hier nicht abschließend bewertet werden.

Außerdem wurden mehrere Gespräche mit international anerkannten Experten auf dem Gebiet der Toxikologie von Organophosphaten, geführt. Dabei fand die Kommission die generell geäußerte Ansicht über die DAP als Metaboliten von geringer Toxizität bestätigt. Diese beruhe im Wesentlichen auf dem Fehlen einer Cholinesterasehemmung. In den JMPR (Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues)-Monographien ist die toxikologische Untersuchung von Organophosphat-Metaboliten im Wesentlichen auf Studien von Metaboliten der sich abspaltenden Gruppen beschränkt.

Mehr Daten liegen zu Metaboliten der Cholinesterase-hemmenden Nervengase vor. Auch hier ist der Metabolismus detoxifizierend und Hydrolyse-Produkte der Nervengase weisen eine z.T. deutlich geringere Toxizität als die Aktivsubstanz auf. Die wenigen Ausnahmen wie z.B. der VX (O-Ethyl-S-2-diisopropylaminoethylmethylphosphonothiolat)-Metabolit EA 2192 zeigen eine ähnliche Cholinesterasehemmung wie die Aktivsubstanz (vgl. Übersichtsarbeit von Munro et al., 1999 [2]).

4 Referenzen

- [1] Zhang X, Driver JH, Li Y, Ross JH, Krieger RI (2008) Dialkylphosphates (DAPs) in fruits and vegetable may confound biomonitoring in organophosphorus insecticide exposure and risk assessment. *J Agric Food Chem* 56, 10638-10645.
- [2] Munro NB, Talmage SS, Griffin GD, Waters LC, Watson AP, King JF, Hauschild V (1999) The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. *Environ Health Perspect* 107, 933-974.