



Sundhedsmæssig vurdering af 1,2,4-triazol

Problemstilling

I drikkevandbøringer er der påvist et fund af 1,2,4-triazol over grænseværdien på 0,1 µg/L. 1,2,4-triazol er bl.a. et nedbrydningsprodukt fra en række af såkaldte azol-svampemidler. De bruges både som plantebeskyttelsesmidler og biocider (fx træbeskyttelsesmidler). Endvidere anvendes 1,2,4-triazol til kvælstoffiksering i landbrug – dels ved at være tilsat direkte i kunstgødning eller som tilsætning i gylletanke. Der kan endvidere være andre kilder til stoffer, som endnu ikke er fastlagt.

Baggrund

1,2,4 triazol er et fælles nedbrydningsprodukt af adskillige azol-svampemidler, hvoraf difenoconazol, epoxyconazole, paclobutrazol, propiconazol, prothioconazol¹ og tebuconazol er godkendt i Danmark som pesticider. Endvidere er tebuconazole og propiconazol godkendt som træbeskyttelsesmidler i Danmark. Hertil kommer en anvendelse som nitrifikationshæmmer i landbruget.

Under EU-vurderingen af azol-aktivstofferne, blev der identificeret datamangler, som ved EU-godkendelsen blev adresseret ved at kræve ”confirmatory” (bekræftigende) data i forbindelse med eksponering af befolkningen via fødevarer. Disse data er blevet indsendt og er blevet vurderet af medlemslandene og EFSA. Der forligger en EFSA-konklusion fra 2018, men medlemslandene har endnu ikke taget stilling til vurderingen.

Endvidere er 1,2,4,-triazol ved at blive vurderet ift. hormonforstyrrende egenskaber i relation til REACH (kemikalie) reguleringen.

Sundhedsvurdering af 1,2,4,-triazol

1,2,4-triazol er moderat akut toksisk i rotter med en LD₅₀ på 1648 mg/kg. Stoffet er ikke genotoksisk.

¹ Vurderes ikke at give anledning til væsentlig dannelse af 1,2,4-triazol i jord.

1,2,4-triazol giver post-implantationstab i rotter ved 200 mg/kg/dag, fosterskader (kryptorkisme ved 100 mg/kg/dag og ganespalte og hydro-nefroze ved 200 mg/kg/dag), nedsat foster- og placentavægt ved 200 mg/kg/dag og øget antal "runts" ved 100 mg/kg/dag hos rotter. Hos kaniner ses nedsat fostervægt og ændringer i urogenitalsystemet ved 45 mg/kg/dag. I et to-generationsrotte studium sås næsten total infertilitet, øget antal gule legemer ved 210 mg/kg/dag og nedsat sædcelle-tal ved 18 mg/kg/dag, øget antal abnormale sædceller ved 35 mg/kg/dag, og nedsat sædcelletal i epididymidis ved 210 mg/kg/dag. Der sås også effekter på sædceller i et 90 dages muse-studie ved højere doser.

Der er tegn på effekter på thyroidea (skjoldbruskkirtlen) – nedsat vægt ved 210 mg/kg/dag i to-generationsstudiet, og nedsat TSH koncentrationer ved 33 mg/kg/dag i et 90-dages rottestudie.

Endvidere er der forskellige mekanistiske data, der tyde på at 1,2,4-triazol potentielt har en hormonforstyrrende mekanisme. Dette bliver undersøgt i forbindelse med REACH stofevalueringen.

Der er tegn på at 1,2,4-triazol er skadeligt for nervesystemet i rotter (cerebellar degeneration/necrose og nedsat vægt ved 210 mg/kg/dag) i et to-generationsstudie, rystelser i mus, nedsat antal purkinjeceller ved 990 mg/kg/dag, og nedsat vægt af hjernen ved 490 mg/kg/dag hos hanner og ved 1350 mg/kg/dag hos hunner. I et 90 dages studie i rotter sås nedsat hjernevægt (absolut), nervefiber degenerering, og anterior dorsal cerebellum degeneration/necrose fra 183-234 mg/kg/dag. Funktionelle test viste rystelser og nedsat koordinering.

Følgende kan konkluderes ift farevurderingen at 1,2,4-triazol:

1. Er forsterskadende (H361d – harmoniseret klassificering)
2. Er skadeligt for nervesystemet.
3. Der mangler data til at belyse effekten på hjernens udvikling og kræftfremkaldende effekter
4. Der er tegn på at stoffet er hormonforstyrrende

EFSAs konklusion fra 2018 foreslår en **ADI på 0,023 mg/kg/dag** baseret på nedsat legemesvægt i et 12 mdr. rottestudie hvor No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) blev fastsat til 6,9 mg/kg/dag. Der blev fastsat en usikkerhedsfaktor på 300 fordi der mangler data på kræftfremkaldende effekter og effekter på hjernens udvikling.

Der lægges hermed op til, at der kan laves en risikovurdering for så vidt angår fødevarer-eksponering. Det skal bemærkes, at der i pesticidforordningen ikke er særlige krav ift hormonforstyrrende effekter for nedbrydningsprodukter af pesticider og der kan foretages en risikovurdering, mens hvis et pesticidaktivstof er hormonforstyrrende, kan det som udgangspunkt ikke godkendes alene på baggrund af de iboende egenskaber (hormonforstyrrelse).

I forhold til **foreløbige tentative** risikovurdering på baggrund af EFSAs forslag til ADI kan følgende beregnes:

Ifølge WHO kriterierne må eksponering via drikkevand ikke udgøre mere end 10 % af ADI – **bemærk der er eksponering via fødevarer**. Forudsat at en voksen person drikker 2 liter/dag og vejer 60 kg, vil drikkevandsgrænsen for 1,2,4-triazol således være
 $[(0,023 \times 60)/10]/2 = 0,069 \text{ mg/L} = 69 \text{ } \mu\text{g/l}$

For børn fra ca. 3-12 mdr. gælder en anden sundhedsmæssige drikkevandsgrænse, idet man antager en vægt for børn på 5 kg og et dagligt drikkevandsindtag på 1 liter, hvilket resulterer i en grænse på:

$[(0,023 \times 5)/10]/1 = 0,0115 \text{ mg/L} = 11,5 \text{ } \mu\text{g/l}$.

Det skal bemærkes, at der er **betydelig usikkerhed ift ovenstående vurdering**, og at man i EU/DK ikke har taget stilling til, hvorledes man laver en risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer, hvis nødvendigt. Usikkerheden består bl.a. i, at der under fosterets udvikling kan være perioder, hvor det er særligt følsomt for stoffer, som har en hormonforstyrrende virkning og der er usikkerhed om hvorvidt der her kan etableres en tærskelværdi. Derfor har man ikke taget stilling størrelsen af eventuelle ekstra sikkerhedsfaktorer i tilfælde af der skal laves en risikovurdering.

I forhold til den gældende grænseværdi på 0,1 µg/l viser ovenstående beregninger at der, udover den i forvejen anvendte usikkerhedsfaktor på 300, er en yderligere sikkerhedsmargin på i størrelsesordenen 100 ved brug af den ADI, der er foreslået af EFSA.