

## **8. Sitzung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel**

Protokoll vom 13. November 2012

Die 2. Berufenungsperiode der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel hat am 1. Januar 2011 begonnen. Aufgabe der aus 14 externen, unabhängigen Sachverständigen bestehenden Kommission ist die Beratung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) hinsichtlich der Bewertung pharmakologisch wirksamer Stoffe und Tierarzneimittelrückstände in Lebensmitteln. Die Kommission unterstützt das BfR bei der gutachterlichen Evaluierung wissenschaftlicher Arbeiten sowie bei der Erstellung wissenschaftlicher Gutachten. In Krisenfällen berät die Kommission das BfR in kritischen Fragen wie einer Grenzwertüberschreitung von zugelassenen Tierarzneimitteln und nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffen in Lebensmitteln.

### **1 Annahme der Tagesordnung und des Protokolls**

Die Tagesordnung der 4. Sitzung der neuen Berufenungsperiode und das Protokoll der 3. Sitzung wurden einvernehmlich angenommen.

### **2 Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenkonflikten**

Nach Abfrage bei den Kommissionmitgliedern lagen keine Interessenkonflikte vor.

### **3 Unabhängigkeit und Transparenz der BfR-Kommissionen**

Seitens des BfR wurde noch einmal auf die Bedeutung der Deklaration von Interessenkonflikten der BfR-Kommissionsmitglieder hingewiesen. Im Rahmen einer Präsentation wurden die Unterschiede der Aufgaben von Mitgliedern der BfR-Kommissionen im Vergleich zur Rolle der Experten in den wissenschaftlichen Gremien der EFSA (EFSA-Panel) herausgearbeitet und die Felder möglicher Interessenskonflikte aufgezeigt.

### **4 Malachitgrün - Zusammenfassung der Erkenntnisse aus der letzten Sitzung**

Die Erkenntnisse und Ergebnisse der Diskussionen zu Malachitgrün aus der Sitzung vom Mai 2012 wurden zusammengefasst. Neben dem Einsatz von Malachitgrün in der Therapie und Prophylaxe von Fischkrankheiten und den Gehaltsdaten aus der Überwachung wurden auch die Analytik von Malachitgrün und seiner Leuko-Form sowie die toxikologische Bewertung des Farbstoffes behandelt.

### **5 Anwendbarkeit des TTC-Konzeptes auf Malachitgrün/Ableitung eines individuellen TTC-Wertes für Malachitgrün**

Es wurde erörtert, ob das TTC-Konzept (Threshold of toxicological concern) zur Ableitung eines toxikologischen Schwellenwertes für Malachitgrün geeignet ist. Das TTC-Konzept wird in der Toxikologie verwendet, um Stoffe zu bewerten, für die nicht genügend toxikologische Studien zur Ableitung entsprechender Grenzwerte vorliegen. Bei der Entwicklung dieses Konzeptes wurden vor allem die Endpunkte Kanzerogenität und Mutagenität betrachtet. Es

wurden bestimmte Stoffklassen nach Struktur und Toxizität gebildet, denen nach umfassenden Metaanalysen sogenannte Schwellenwerte zugewiesen wurden. Unterhalb dieser Schwellenwerte ist nicht mit einem gesundheitlichen Risiko für den Verbraucher zu rechnen. Generell ausgeschlossen aus dieser Betrachtung wurden Schwermetalle, Aflatoxine, Azoxy- und Nitroso-Verbindungen sowie polyhalogenierte Dibenzofurane und Biphenyle.

Dem derzeitigen Kenntnisstand nach liegt Malachitgrün innerhalb der Zelle als Leukomalachitgrün vor. Malachitgrün wird hydrolysiert, als Carbinol in die Gewebe verteilt und zu Leukomalachitgrün reduziert, das seinerseits sehr langsam ausgeschieden wird. Weltweit existieren keine Grenzwerte (ADI/TDI) für Malachitgrün und Leukomalachitgrün. Beide Substanzen werden als genotoxische Kanzerogene bewertet, daher ist kein Schwellenwert definierbar.

Das TTC Konzept definiert eine „virtuell sichere Dosis“ einer Substanz mit bekannter chemischer Struktur bei oraler Aufnahme in Abwesenheit toxikologischer Daten. Als „virtuell sichere Dosis“ wird eine Dosis bezeichnet, die mit einem zusätzlichen Lebenszeitrisko von  $< 1: 1\,000\,000$  verknüpft ist. Für genotoxische Kanzerogene werden Werte  $< 0,15\ \mu\text{g}/\text{Tag}$  als „virtuell sichere Dosis“ angesehen.

Da Malachitgrün und Leukomalachitgrün die TTC-Anwendungskriterien erfüllen, genotoxisch und/oder kanzerogen sind, ist das TTC Konzept auf diese Stoffe anwendbar, wenn die Exposition genügend konservativ geschätzt wird (hohe Expositionsszenarien).

Eine Grenzwertfestlegung kann deshalb unter Anwendung des TTC-Konzepts mit Exposition  $\leq 0,15\ \mu\text{g}$  [Malachitgrün + Leukomalachitgrün]/d erfolgen.

## 6 Bewertung von Malachitgrün mittels Margin of Exposure

Laut Scientific Committee der EFSA kann der Margin of Exposure (MoE) Ansatz für Rückstände angewendet werden, die genotoxisch oder karzinogen sind. Dies trifft auf Malachitgrün und Leukomalachitgrün zu.

Der Margin of Exposure ergibt sich aus

- a) der menschlichen Exposition (Umfang des Kontakts mit einem Stoff) und
- b) der im Tierversuch festgestellten oder berechneten Effektdosis für eine gegebene Tumorinzidenz.

Ein MoE von 10.000 oder höher ist, wenn er auf der Benchmark-Dosis 10 (BMDL<sub>10</sub>) aus Tierversuchen beruht, dabei für den gesundheitlichen Verbraucherschutz von geringer Bedeutung. BMDL<sub>10</sub> wird als die Konzentration definiert, die eine 10 % höhere Inzidenz eines genotoxisch-karzinogenen Effekts bedeutet.

Basierend auf einer Studie mit Wistar-Ratten zur Kanzerogenität von Malachitgrün könnte somit aus der Benchmark-Dosis von 1,4 mg/kg Körpergewicht/d unter Berücksichtigung des MoE von 10.000 eine Aufnahme von 0,14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/d für den Menschen berechnet werden.

Der berechnete MoE bezieht sich auf Malachitgrün. Aquatische Organismen metabolisieren Malachitgrün zu Leukomalachitgrün. Letzteres ist nicht polar und persistiert im Muskel ( $t_{1/2} = 10$  Tage vs. 2,8 Tage für Malachitgrün).

Verglichen mit dem MoE von 0,14 µg/kg Körpergewicht/d erfolgt die Einschätzung beim TTC mit 0,15 µg/d konservativer, da zwischen den beiden Werten der Faktor von ca. 60 liegt, der sich aufgrund des angenommenen durchschnittlichen Körpergewichts von 60 kg ergibt.

## **7 Überprüfung der Bewertung der ECHA zu Malachitgrün**

Malachitgrün wurde auch von der ECHA (European Chemicals Agency) bewertet. Allerdings liegen nur Daten für die Leuko-Form des Malachitgrüns vor. Die Bewertung der ECHA erfolgt konservativ und hat hinsichtlich Mutagenität und Kanzerogenität die Einstufung R3 ergeben.

## **8 Diskussion zu Malachitgrün**

Auf Grundlage der auf der Sitzung vorgestellten Bewertungsansätze war ein Votum der Kommission bezüglich TTC und MoE möglich.

Da 90 % des applizierten Malachitgrüns letztendlich zu Leukomalachitgrün umgewandelt werden, können die Ergebnisse von Leukomalachitgrün auf Malachitgrün adaptiert werden. Beide Ansätze (TCC und MoE) hält die Kommission für wissenschaftlich nachvollziehbar:

Für Malachitgrün und Leukomalachitgrün ist das TTC-Konzept anwendbar, für genotoxische Kanzerogene wird ein Wert von 0,15 µg/d festgesetzt. Für den MoE für Malachitgrün wurde ein Wert von 8,4 µg/Tag errechnet aus 0,14 µg/kg Körpergewicht/Tag x 60 kg Körpergewicht.

Basierend auf diesen Informationen entschied die Kommission einstimmig, dem BfR für zukünftige Bewertungen den niedrigeren Wert, das heißt den TTC-Wert von 0,15 µg/Tag für Malachitgrün und Leukomalachitgrün, vorzuschlagen. Dies setzt voraus, dass die Untersuchungsergebnisse, die für Leukomalachitgrün gelten, entsprechend für Malachitgrün abgeleitet werden können.

In Hinblick auf die Analytik schlug die Kommission vor, Malachitgrün und dessen Metabolite zusammengefasst als Leukomalachitgrün zu bestimmen. Um eine möglichst vollständige Umwandlung in Leukomalachitgrün zu erzielen, sind bei der Analytik Schritte zur Vorbehandlung erforderlich. Ein analytisches Nachweisverfahren für die Untersuchung von Fisch, der mit einem Verzehr von 300 g pro Tag angenommen wird, muss eine Konzentration von 0,5 µg/kg bestimmen können.