

7. Sitzung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel

Protokoll vom 29. März 2012

Die 2. Berufungsperiode 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 3. Sitzung der neuen Berufungsperiode und das Protokoll der 2. Sitzung wurden einvernehmlich angenommen.

2 Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenkonflikten

Nach Auskunft der Teilnehmer liegen keine Interessenkonflikte in Bezug auf die in der Sitzung behandelten Themen vor.

3 Vorstellung der Arbeitsergebnisse des Ausschusses „Risikobewertung von Chloramphenicol“

Der Ausschuss zur „Risikobewertung von Chloramphenicol“ der BfR-Kommission hatte am 20.02.2012 im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) getagt. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Sitzung wurden der BfR-Kommission vorgetragen.

Zunächst wurde ein Gutachten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu Chloramphenicol aus dem Jahr 1987 vorgestellt. Dieses Gutachten verdeutlicht besonders die Unterschiede zwischen den Erkenntnissen aus Tierversuchen und den Nebenwirkungen beim Menschen. So soll die Aplastische Anämie beim Menschen nach oraler Chloramphenicolgabe mit einer Inzidenz von 1:10.000 – 1:40.000 auftreten, während sie im Tierversuch nicht nachweisbar ist. Aus der Literatur ist dabei nur schwer zu erkennen, wie die Differenzierung zwischen der Aplastischen Anämie und einer Knochenmarksdepression beim Menschen erfolgt. Daher sollten diese Nebenwirkungen bei der gesundheitlichen Bewertung von Chloramphenicol gemeinsam betrachtet werden.

Der Ausschuss zur „Risikobewertung von Chloramphenicol“ kam zu dem Ergebnis, dass das TTC-Konzept aufgrund des fehlenden Auftretens der Aplastischen Anämie im Tierversuch zur Bewertung von Chloramphenicol derzeit nicht verwendet werden kann.

Eine Auswertung von Veröffentlichungen zum möglichen Zusammenhang der Gabe von Chloramphenicol-Augentropfen und dem Auftreten der Aplastischen Anämie durch Wissenschaftler des BfR ergab, dass die Publikationen zwar keinen Beleg für einen Zusammenhang zwischen lokaler Chloramphenicolapplikation und dem Auftreten der Aplastischen Anämie liefern, das Risiko aus statistischer Sicht aber nicht als vernachlässigbar angesehen werden kann.

Im nächsten Schritt wird ein Gutachten zu aktuelleren, d.h. nach 1987 gewonnenen, Erkenntnissen erstellt. Die Ergebnisse dieses Gutachtens sollen in die Bewertung einfließen.

4 Malachitgrün - Einsatz in Therapie und Prophylaxe von Fischkrankheiten

Malachitgrün, das nicht nur als Tierarzneimittel sondern auch für andere Zwecke, z.B. als Färbemittel von Textilien, verwendet wird, ist für die Anwendung bei Fischen, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, weltweit verboten. Insgesamt stehen kaum Tierarzneimittel für eine Behandlung von Erkrankungen bei Fischen, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, zur Verfügung. So gibt es z.B. gegen die Weißpünktchenkrankheit keinen wirksamen Ersatz für Malachitgrün, der zugelassen ist und gegen alle Stadien des verursachenden Parasiten wirkt.

Des Weiteren wurde erörtert, dass der technische Einsatz von Malachitgrün in der Industrie auch zu einer Belastung der Umwelt führt. In Sedimenten von Teichen werden teilweise Gehalte an Malachitgrün von $>3.000 \mu\text{g}/\text{kg}$ gemessen. Daher sollte nach Auffassung der Kommission bei der gesundheitlichen Bewertung von Malachitgrün auch die Umweltbelastung beschrieben werden.

In der Trinkwasserüberwachung ist Malachitgrün nicht im Pflichtspektrum für die Analysen enthalten.

5 Gehaltsdaten zu Malachitgrün aus der Überwachung

Die Häufigkeit der Probenahme im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans (NRKP)¹ orientiert sich an den Produktionszahlen. So muss bei Fischen pro 100 Tonnen Jahresproduktion eine Probe gezogen werden. Seit 2004 müssen alle Fischproben, die im Rahmen des NRKP gezogen werden, auf Malachitgrün bzw. dessen Metaboliten Leukomalachitgrün untersucht werden.

Die Betrachtung der Ergebnisse zu Malachitgrün aus dem NRKP von 2004-2010 zeigt, dass im Vergleich zu anderen untersuchten Rückständen und Kontaminanten ein relativ hoher Anteil der auf Malachitgrün bzw. Leukomalachitgrün untersuchten Proben positiv ist. Im EU-Schnellwarnsystem für Lebensmittel- und Futtermittelsicherheit RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed), das für die schnelle Weitergabe von Meldungen bezüglich möglicher Gesundheitsgefahren durch Lebens- oder Futtermittel innerhalb der EU eingerichtet wurde, sind im Zeitraum 2004 bis März 2012 114 Befunde zu Malachitgrün gemeldet worden.

6 Analytik von Malachitgrün

Der MRPL-Wert (Minimum Required Performance Limit) von $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ist die Mindestbestimmungsgrenze für die Analysemethoden zur Bestimmung der Summe von Malachitgrün und Leukomalachitgrün. Er dient in Deutschland im Rahmen des NRKP als Eingreifwert. Das Nationale Referenzlabor in Deutschland empfiehlt eine Validierung der Analysemethode für die halbe Bestimmungsgrenze ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) durchzuführen. Zurzeit existiert keine § 64-Methode zur Analytik von Malachitgrün, daher kommen Methoden zum Einsatz, die von den EU- bzw. Nationalen Referenzlaboren empfohlen werden und die mit verschiedenen Aufbereitungs- und Messtechniken arbeiten. Besonders geeignet zum quantitativen Nachweis von Malachitgrün sind die HPLC-MS/MS (High Performance Liquid Chromatography mit gekoppelter Massenspektrometrie) sowie die UPLC-MS/MS (Ultra Performance Liquid Chromatography mit gekoppelter Massenspektrometrie). Die UPLC hat sich vor allem aufgrund der Zeitersparnis mittlerweile in den großen Laboratorien durchgesetzt.

¹http://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/07_NRKP/lm_nrkp_node.html

7 Toxizität von Malachitgrün

Für Malachitgrün gibt es keinen ADI (Acceptable Daily Intake) bzw. MRL-Werte (Maximum Residue Limit). Der festgelegte MRPL-Wert ist rein analytisch abgeleitet und nicht in Bezug auf den gesundheitlichen Verbraucherschutz bewertet. Nach der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 sollen für Stoffe ohne ADI- bzw. MRL-Werte sogenannte Referenzwerte für Maßnahmen abgeleitet werden. Für diese zunächst auch analytisch festgelegten Werte kann die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ggf. eine Risikobewertung vornehmen, um zu prüfen ob der gesundheitliche Verbraucherschutz gewährleistet ist. Bisher gibt es jedoch noch für keinen Stoff einen solchen Referenzwert.

Aufgrund von Studien wurde Malachitgrün nach der Gefahrstoffverordnung in Hinblick auf die Karzinogenität in Kategorie 3 (R40 „Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“) sowie in Bezug auf die Mutagenität ebenfalls in Kategorie 3 (R68 "Irreversibler Schaden möglich") eingestuft. Aufgrund fehlender toxikologischer Daten ist es jedoch zurzeit nicht möglich einen ADI-Wert abzuleiten. Zur Einschätzung der gesundheitlichen Gefahr durch Rückstände von Substanzen, die genotoxisch und karzinogen sind, empfiehlt die EFSA den Margin of Exposure (MOE) zugrunde zu legen. Der MOE gibt den Abstand (berechnet als Quotient) zwischen der Dosis, bei der im Tierversuch erste Effekte sichtbar wurden, und der Dosis, die über die Nahrung aufgenommen wird, an. Dabei werden Werte für den Quotienten von unter 10.000 als nicht akzeptabel für genotoxische Karzinogene angesehen. Jedoch ist dieser Ansatz keine Risikobewertung im eigentlichen Sinne, sondern stellt lediglich eine Hilfe für das Risikomanagement dar.

Eine Studie zu Gehalten in Aal aus verschiedenen Berliner Gewässern zeigte, dass die Gehalte an Malachitgrün im Fettgewebe der Aale dort am höchsten sind, wo Ausläufe von Kläranlagen in die Gewässer münden. Dieses Ergebnis wurde durch Untersuchungen im Rhein bestätigt. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass dieselben Tiere zusätzlich recht hohe Gehalte an Kristallviolett aufwiesen. Auch für diesen Stoff existiert kein ADI für die gesundheitliche Bewertung.

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Malachitgrün sind der Kommission keine Daten bekannt. Die Studie zu den Gehalten von Malachitgrün in Aalen hatte gezeigt, dass eine Anreicherung im Fettgewebe stattfindet, während in anderen Geweben kein Malachitgrün nachweisbar war. Klassische Versuche zur Karzinogenität waren für Malachitgrün negativ, lediglich die auftretenden DNA-Addukte führten zu der Einstufung R40.