

Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs

Stellungnahme Nr. 051/2011 des BfR vom 2. November 2011

Tierarzneimittel werden in der Nutztierhaltung eingesetzt, um Krankheiten vorzubeugen und kranke Tiere zu behandeln. Lebensmittel, die von behandelten Tieren stammen, können daher Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe enthalten. Auch in den Ausscheidungen behandelter Tiere sind u. U. Rückstände nachweisbar. Durch das Ausbringen von Gülle und Mist können diese Rückstände auf landwirtschaftlich genutzte Flächen gelangen. Das BfR hat die aktuelle Datenlage zum Vorkommen von Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe in pflanzlichen Lebensmitteln geprüft.

In einer Literaturrecherche zeigte sich, dass der Transfer pharmakologisch wirksamer Stoffe in pflanzliche Lebensmittel generell möglich ist. Für 22 pharmakologische Wirkstoffe ergaben sich Befunde oberhalb der jeweiligen analytischen Bestimmungsgrenzen. Bei den untersuchten Stoffen handelt es sich größtenteils um Antibiotika, die in der Tiermedizin häufig verwendet werden.

Hinsichtlich der ausgewerteten Studien ist zu berücksichtigen, dass diesen meist worst case Szenarien zu Grunde liegen. Die Studien betrachten außerdem nur selten den gesamten Pfad des Transfers von der Medikation der Tiere über die Ausscheidungen der Tiere (Gülle und Mist), den Boden bis zur Aufnahme der Stoffe durch die Pflanzen.

Bereits im Dezember 2009 hat das BfR ein Sachverständigengespräch zur Problematik von Tierarzneimittel-Rückständen in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft durchgeführt. Die Ergebnisse des Sachverständigengesprächs sind in folgendem Dokument zusammengefasst: [Information Nr. 019/2010 des BfR vom 15. Februar 2010: „Rückstände von Tierarzneimitteln in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft“](#).

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat anhand der aktuellen Datenlage geprüft, mit welchen Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln nichttierischen Ursprungs zu rechnen sein könnte.

2 Ergebnis

Mit Hilfe einer Literaturrecherche wurden Studien identifiziert, die Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln nichttierischen Ursprungs untersuchen. Die Auswertung der Ergebnisse dieser Studien belegt, dass für 22 pharmakologische Wirkstoffe Befunde oberhalb der jeweiligen analytischen Bestimmungsgrenzen in insgesamt 13 verschiedenen pflanzlichen Matrices nachgewiesen wurden. Bei den pharmakologisch wirksamen Stoffen handelt es sich hauptsächlich um Antibiotika.

Fast alle ausgewerteten Arbeiten basieren auf worst case Szenarien. Sie unterscheiden sich außerdem gravierend im jeweiligen Studiendesign. Ein Vergleich der analysierten Gehalte an pharmakologisch wirksamen Stoffen in den verschiedenen pflanzlichen Matrices ist deshalb nicht sinnvoll. Selten betrachten die Studien den gesamten Pfad des Transfers pharmakologisch wirksamer Stoffe von der Medikation der Tiere, über die Rückstandsgehalte in Gülle und Mist, die Konzentrationen im Boden nach der Aufbringung dieser Wirtschaftsdünger bis hin zu den Gehalten in den auf diesen Böden angebauten Pflanzen. Alle in die Auswertung

einbezogenen Studien bilden zumindest Teile dieses Pfades ab. Sie belegen, dass ein Transfer (Aufnahme und Transport) pharmakologisch wirksamer Stoffe in pflanzliche Matrices generell möglich ist.

3 Begründung

Um einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zu Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe in pflanzlichen Lebensmitteln zu erhalten, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. In den publizierten Studien wurden hauptsächlich Rückstände von Antibiotika und in geringerem Umfang auch Rückstände von Ektoparasitika und von Antiphlogistika in pflanzlichen Lebensmitteln untersucht. Konzentrationen oberhalb der jeweiligen analytischen Bestimmungsgrenzen konnten für 68 antibiotisch wirksame Stoffe sowie für 2 Ektoparasitika belegt werden. Diese insgesamt 70 positiven Befunde verteilen sich auf 22 Wirkstoffe (Tab.1).

Die in pflanzlichen Lebensmitteln detektierten Rückstände antibiotisch wirksamer Stoffe lassen sich sieben Substanzgruppen zuordnen (Tab.1). Stoffe aus den Gruppen der Tetracycline (30 positive Befunde), der Sulfonamide (14 positive Befunde) und der Chinolone (11 positive Befunde) wurden am häufigsten untersucht. Dieser Untersuchungsansatz spiegelt - vor allem bezüglich der Tetracycline und der Sulfonamide - auch die Häufigkeit der Anwendung dieser Substanzklassen in der Veterinärmedizin wieder (LANUV NRW, 2007; Schneiderei, 2006).

Die detektierten Ektoparasitika können zwei Substanzgruppen zugeordnet werden, den Organophosphaten und den Imidazolen (Tab.1).

Tabelle 1: Übersicht der in den recherchierten Studien untersuchten pharmakologisch wirksamen Stoffe

Wirkung	Wirkstoffgruppe	Anzahl			Namen der detektierten Wirkstoffe
		Untersuchungen	positive Befunde	detektierte Wirkstoffe	
Antibiotika	Tetracycline	36	30	5	Chlortetracyclin Tetracyclin Oxytetracyclin Demeclocyclin Doxycyclin
	Sulfonamide	23	14	5	Sulfadoxin Sulfamethazin Sulfachlorpyridazin Sulfadiazin Sulfamethoxazol
	Chinolone	20	11	4	Ofloxazin Enrofloxazin Ciprofloxazin Pefloxazin
	Amphenicole	6	4	2	Florfenicol Chloramphenicol
	Kokzidiostatika	4	3	2	Narasin Monensin
	Diaminopyrimidine	4	2	1	Trimethoprim
	Linkosamide	4	4	1	Lincomycin

Wirkung	Wirkstoffgruppe	Anzahl			Namen der detektierten Wirkstoffe
		Unter-suchungen	positive Befunde	detektierte Wirkstoffe	
	Makrolide	8	0	0	
	Beta-Lactame	3	0	0	
Ektoparasitika	Organophosphate	2	1	1	Diazinon
	Imidazole	2	1	1	Levamisol
Nichtsteroidale Antiphlogistika	Pyrazolon-Derivate	2	0	0	

Die Untersuchungen auf Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe erfolgten in unterschiedlichen pflanzlichen Matrices. Dort, wo detaillierte Angaben vorlagen, wurde bei der Auswertung der Studien berücksichtigt, welcher Teil der Pflanze als Lebensmittel verzehrt wird (z.B. Wurzel bei Karotten oder Radieschen oder Blätter bei Salat und Kohl). In 13 verschiedenen pflanzlichen Lebensmitteln wurden Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe detektiert (Abb.1). Dazu gehören Matrices mit vergleichsweise geringem Feuchtegehalt wie Getreidekörner (Weizen), eine Vielzahl Matrices mit vergleichsweise hohen Wassergehalten wie z.B. Salat oder Stangensellerie sowie Kartoffeln als Vertreter stärkehaltiger Lebensmittel. Bei den Studien mit Raps, Mais und Gerste wurden Pflanzenteile untersucht, die normaler Weise nicht für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind (Blätter, Stängel, Wurzeln). Da in den Studien ein Transfer pharmakologisch wirksamer Stoffe in diese Kompartimente der Pflanzen belegt werden konnte, wurden auch diese Ergebnisse in die Auswertung mit einbezogen.

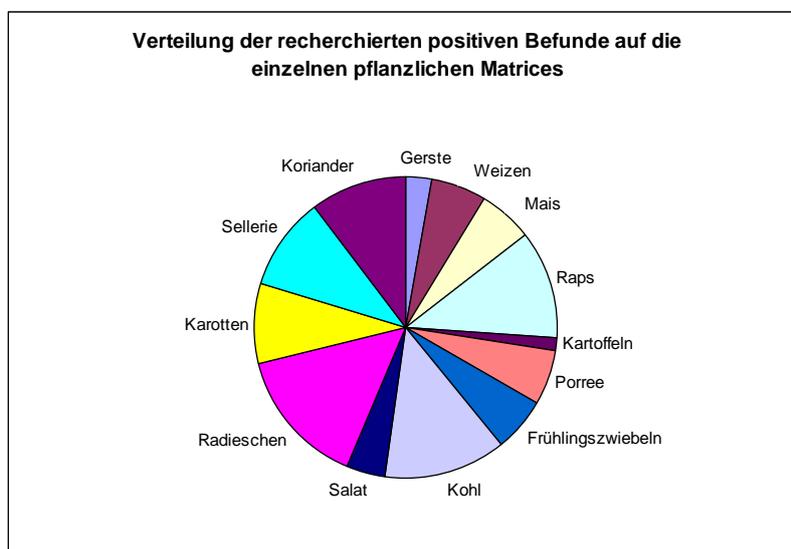


Abbildung 1: Spektrum der untersuchten pflanzlichen Matrices mit positiven Befunden pharmakologisch wirksamer Stoffe

Im Folgenden ist zugeordnet, mit welchen Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe in diesen Lebensmitteln nichttierischen Ursprungs zu rechnen ist (Tab. 2).

Betrachtet man die Gruppe der Tetracycline, so wurden Rückstände von Chlortetracyclin in Weizen (Grote et al., 2006; Freitag et al., 2008), in Porree und Weißkohl (Grote et al., 2009),

in Kohl, Frühlingszwiebeln und Mais (Kumar et al., 2005) sowie in Radieschen, Stangensellerie, Koriander und Raps (Hu et al., 2010) gefunden. In Winterweizen wurden die Stoffe Demeclocyclin und Doxycyclin detektiert (Freitag et al., 2008). Oxytetracyclin und Tetracyclin konnten in Radieschen, Koriander und Raps (Hu et al., 2010) analysiert werden, Tetracyclin war außerdem auch in Porree und Weißkohl (Grote et al., 2009) sowie in Stangensellerie (Hu et al., 2010) nachweisbar.

Ergänzend sei für den Wirkstoff Oxytetracyclin auch auf eine Studie zur Behandlung von Tomaten mit Oxytetracyclin unmittelbar vor der Ernte verwiesen (Maia et al., 2009). Drei Tage nach der Behandlung zeigten sich hier Konzentrationen von ca. 250 µg/kg in den Tomaten. Nach Ende der vorgeschriebenen Wartezeit von 7 Tagen waren keine Rückstände von Oxytetracyclin in den Früchten nachweisbar.

In Bezug auf die Gruppe der Sulfonamide wurden Rückstände von Sulfachlorpyridazin in Radieschen, Koriander und Stangensellerie (Hu et al., 2010) analysiert. In Porree und Weißkohl (Grote et al., 2009) wurde Sulfadiazin gefunden. Sulfadoxin und Sulfamethoxazol konnte in Radieschen und Raps, Sulfadoxin außerdem auch in Stangensellerie und Koriander (Hu et al., 2010) detektiert werden. Sulfamethazin war in Mais, Salat und Kartoffeln nachweisbar (Dolliver et al., 2007). Ökotoxikologische Wirkungen der Sulfonamide Sulfadiazin und Sulfamonomethoxin auf pflanzliche Lebensmittel belegen die Untersuchungsergebnisse von Jin et al., (2009). Das Wachstum der Wurzeln und Schösslinge von Weizen-, Chinakohl- und Tomatenpflanzen war signifikant beeinträchtigt, wobei Weizen besonders empfindlich auf Sulfadiazin, und Chinakohl besonders empfindlich auf Sulfamonomethoxin reagierte.

Aus der Gruppe der Chinolone wurden Rückstände von Enrofloxacin in Karotten (Boxall et al., 2006) sowie in Porree und Weißkohl (Grote et al., 2009) detektiert. Ciprofloxacin konnte in Karotten und Gerste nachgewiesen werden (Eggen et al., 2011). Die Wirkstoffe Perfloxacacin und Ofloxacin wurden in Radieschen und Stangensellerie gefunden, Ofloxacin war außerdem auch in Koriander und Raps nachweisbar (Hu et al., 2010). Ökotoxikologische Wirkungen von Enrofloxacin auf pflanzliche Lebensmittel belegen die Untersuchungsergebnisse von Jin et al., 2009. Das Wachstum der Wurzeln und Schösslinge von Weizen-, Chinakohl- und Tomatenpflanzen war signifikant beeinträchtigt, wobei Tomatenpflanzen besonders empfindlich auf Enrofloxacin reagierten.

Bezüglich der Gruppe der Amphenicole wurde der Wirkstoff Florfenicol in Salat und Karotten gefunden (Boxall et al., 2006). Rückstände von Chloramphenicol konnten in Radieschen und Raps analysiert werden (Hu et al., 2010). In Bezug auf diesen Wirkstoff sollte auch eine Studie von Berendsen et al, 2010 zu natürlichem Vorkommen von Chloramphenicol in Grasproben aus der Mongolei und den USA sowie in Kräutern berücksichtigt werden. Chloramphenicol konnte in diesen pflanzlichen Matrices in Konzentrationen von 0,1 bis 450 µg/kg nachgewiesen werden.

Aus der Gruppe der Kokzidiostatika wurden Rückstände von Monensin in Weißkohl (Grote et al., 2009) gefunden. Der Wirkstoff Narasin konnte in Karotten und Gerste nachgewiesen werden (Eggen et al., 2011). Rückstände des Wirkstoffes Lincomycin aus der Gruppe der Lincosamide wurden in Radieschen, Koriander, Stangensellerie und Raps analysiert (Hu et al., 2010). Das Diaminopyrimidin Trimethoprim konnte in Salat und Karotten detektiert werden (Boxall et al., 2006).

Als Ektoparasitika werden aus der Gruppe der Organophosphate Diazinon und aus der Gruppe der Imidazole Levamisol eingesetzt. Rückstände von Diazinon wurden in Karotten und Rückstände von Levamisol in Salat gefunden (Boxall et al., 2006).

Tabelle 2: Übersicht über diejenigen pharmakologisch wirksamen Stoffe, die in den recherchierten Studien in pflanzlichen Matrices detektiert wurden

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	Pflanzliche Matrices
Tetracycline	Chlortetracyclin	Frühlingszwiebeln, Koriander, Mais, Porree, Radieschen, Raps, Stangensellerie, Weizen, Weißkohl
	Tetracyclin	Koriander, Radieschen, Raps
	Oxytetracyclin	Koriander, Porree, Radieschen, Raps, Stangensellerie, Tomaten, Weißkohl
	Demeclocyclin	Winterweizen
	Doxycyclin	Winterweizen
Sulfonamide	Sulfadoxin	Koriander, Radieschen, Raps, Stangensellerie
	Sulfamethazin	Kartoffeln, Mais, Salat
	Sulfachlorpyridazin	Koriander, Radieschen, Stangensellerie
	Sulfadiazin	Chinakohl, Porree, Tomaten, Weizen, Weißkohl
	Sulfamethoxazol	Radieschen, Raps
	Sulfamonomethoxin	Chinakohl, Tomaten, Weizen
Chinolone	Ofloxazin	Koriander, Radieschen, Raps, Stangensellerie
	Enrofloxazin	Karotten, Porree, Weißkohl
	Ciprofloxazin	Gerste, Karotten
	Pefloxazin	Radieschen, Stangensellerie
Amphenicole	Florfenicol	Karotten, Salat
	Chloramphenicol	Gras, Kräuter, Radieschen, Raps
Kokzidiostatika	Narasin	Gerste, Karotten
	Monensin	Weißkohl
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	Karotten, Salat
Linkosamide	Lincomycin	Koriander, Radieschen, Raps, Stangensellerie
Organophosphate	Diazinon	Karotten
Imidazole	Levamisol	Salat

Fazit

Selten betrachten die Studien den gesamten Pfad des Transfers pharmakologisch wirksamer Stoffe von der Medikation der Tiere, über die Rückstandsgehalte in Gülle und Mist, die Konzentrationen im Boden nach der Aufbringung dieser Wirtschaftsdünger bis hin zu den Gehalten in den auf diesen Böden angebauten Pflanzen. Alle in die Auswertung einbezogenen Studien bilden zumindest Teile dieses Pfades ab. Sie belegen, dass ein Transfer (Aufnahme und Transport) pharmakologisch wirksamer Stoffe in pflanzliche Matrices generell möglich ist. Dabei ist zu beachten, dass allen Studien worst case Szenarien zu Grunde liegen. Dies wird deutlich, wenn man beispielsweise die verschiedenen Formen der Applikation der pharmakologisch wirksamen Stoffe in den einzelnen Studien betrachtet. Das Spektrum reicht von der Ausbringung ungelagerter Rohgülle auf sandige Böden (Dolliver et al., 2007) bis zur modellhaften Dotierung von pharmakologisch wirksamen Stoffen in Nährlösungen einer Hydrokultur (Grote et al., 2009). Im Gegensatz dazu spiegeln die Untersuchungen zu Rückständen von Antibiotika in Winterweizen von Freitag et al. (2008) bzw. Grote et al. (2006) eher reale Bedingungen guter landwirtschaftlicher Praxis wider.

Die hier ausgewerteten Arbeiten unterscheiden sich gravierend im jeweiligen Studiendesign, weshalb ein Vergleich der im Rahmen der Untersuchungen analysierten Gehalte an pharmakologisch wirksamen Stoffen in den verschiedenen pflanzlichen Matrices nicht sinnvoll scheint.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass - mit Hilfe von Modellversuchen, die sich meist an worst case Szenarien orientieren - für einige pharmakologisch wirksamen Stoffe der Transfer in Lebensmittel nichttierischen Ursprungs nachgewiesen werden konnte. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere pflanzliche Matrices und Wirkstoffe liegen keine Erkenntnisse vor.

4 Referenzen

- Berendsen B., Stolker L., de Jong J., Nielen M., Tserendorj E., Sodnomdarjaa R., Cannavan A., Elliott C. (2010) Evidence of natural occurrence of the banned antibiotic chloramphenicol in herbs and grass; *Anal Bioanal Chem* 397: 1955–1963
- Boxall A.B.A., Johnson P., Smith E.J., Sinclair C.J., Stutt E., Levy L.S. (2006) Uptake of veterinary medicines from soils into plants; *J Agric Food Chem* 54: 2288–2297
- Dolliver H., Kumar K., Gupta S.C. (2007) Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil; *J Environ Qual* 36:1224-1230
- Eggen T., Asp T.N., Grave K., Hormazabal V. (2011) Uptake and translocation of metformin, ciprofloxacin and narasin in forage- and crop plants; *Chemosphere* 85:26-33
- Freitag M., Yolcu D.H., Hayen H., Betsche T., Grote M. (2008) Screening zum Antibiotika-Transfer aus dem Boden in Getreide in Regionene Nordrhein-Westfalens mit großen Viehbeständen; *J Verbr Lebensm* 3:174-184
- Grote M., Schwake-Anduschus C., Stevens H., Michel R., Betsche T., Freitag M. (2006) Antibiotika-Aufnahme von Nutzpflanzen aus Gülle-gedüngten Böden – Ergebnisse eines Modellversuchs; *J Verbr Lebensm* 1:38-50
- Grote M., Meric D.H., Langenkämper G., Hayen H., Betsche T., Freitag M. (2009) Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl; *J Verbr Lebensm* 4:287-304
- Hu X., Zhou Q., Luo Y. (2010) Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China; *Environmental Pollution* 158:2992–2998
- Jin C., Chen Q., Sun R., Zhou Q., Liu J. (2009) Eco-toxic effects of sulfadiazine sodium, sulfamonomethoxine sodium and enrofloxacin on wheat, Chinese cabbage and tomato; *Ecotoxicology* 18:878–885
- Kumar K., Gupta S.C., Baidoo S.K., Chander Y., Rosen C.J. (2005) Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure; *J Environ Qual* 34:2082-2085
- LANUV NRW (2007) Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie. In: Ministerium für Umwelt, Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein Westfalen (MUNLV NRW), Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (LANUV NRW) (Hrsg)

Maia P.P., da Silva E.C., Rath S., Reyes Reyes F.G. (2009) Residue content of oxytetracycline applied on tomatoes grown in open field and greenhouse; Food Control 20:11–16.

Schneiderei M. (2006) Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin;
http://www.bft-online.de/fileadmin/bft/schwerpunktthemen/antibiotikaeinsatz_in_der_veterinaermedizin_folien.pdf