

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

Protokoll vom 15. November 2018

Die Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen der Bewertung von pharmakologisch wirksamen Stoffen und Tierarzneimittelrückständen in Lebensmitteln. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk zur Seite stehen.

Die Kommission besteht aus elf Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

TOP 1 Begrüßung und Annahme der Tagesordnung

Der Vorsitzende begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer und fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Letztere wird ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Vorsitzende fragt sowohl mündlich als auch schriftlich ab, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

TOP 3 Publikation zu Chloramphenicol

Es ist geplant, die Ergebnisse der Arbeit und Diskussionen der Mitglieder der Kommission zu Chloramphenicolrückständen in Lebensmitteln in einer gemeinsamen Publikation zu veröffentlichen. Hierzu wurden in früheren Sitzungen Aufgaben diskutiert und festgehalten.

Die Textbeiträge für die gemeinsame Publikation werden besprochen. Über die Austauschplattform „Fachinformationssystem Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit“ (FIS-VL) erfolgt die gemeinsame Bearbeitung der Publikation. Der aktualisierte Gliederungsentwurf ist einschließlich der vorhandenen Beiträge auf FIS-VL hinterlegt und in der Dateiablagestruktur auf FIS-VL abgebildet. Ein Vorschlag für ein Journal, in dem die Publikation veröffentlicht werden soll, wird diskutiert.

TOP 4 Kristallviolett – finalisierte Empfehlung der Kommission

Einige Kommissionsmitglieder haben auf Basis der Arbeitsergebnisse der Kommission eine Empfehlung zu Kristallviolett erstellt. Der Entwurf der Empfehlung wird auf der Sitzung vorgestellt und diskutiert. Der Text wird durch die Kommissionsmitglieder grundsätzlich unterstützt. Im Nachgang zur Sitzung sollen noch redaktionelle Änderungen vorgenommen und zwischen dem Vorsitzenden und dem Geschäftsführer abgestimmt werden.

TOP 5 Verwendung von Versuchstieren zur Lebensmittelgewinnung

Ein Mitarbeiter des BfR stellt die Empfehlungen der französischen Behörde *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES)¹ vor. Die Empfehlung behandelt die Verwendung von lebensmittelliefernden Tieren, die an nicht-klinischen Studien (vorklinische Studien im Sinne der Richtlinie 2001/82/EG) mit Tierarzneimitteln teilgenommen haben. ANSES differenzierte zwischen verschiedenen Szenarien, die getrennt diskutiert wurden:

1. Tiere, die nicht behandelt wurden;
2. Tiere, die mit Placebo oder Hilfsstoffen behandelt wurden;
3. Tiere, die mit in Frankreich oder der EU zugelassenen Tierarzneimitteln behandelt wurden;
4. Tiere, die mit nicht-zugelassenen Tierarzneimitteln behandelt wurden;
5. Tiere, die mit zugelassenen Impfstoffen behandelt wurden;
6. Tiere, die mit nicht-zugelassenen Impfstoffen behandelt wurden.

ANSES kam zum Schluss, dass Tiere aus den Szenarien 1, 2 als lebensmittelliefernde Tiere eingesetzt werden können, wobei keine Wartezeit benötigt wird. Gleiches gilt für Szenario 3 für solche Tierarzneimittel, für die keine Höchstmengen oder ADI-Werte benötigt werden.

Tiere aus Szenario 3 können nach der Wartezeit als lebensmittelliefernde Tiere eingesetzt werden, wenn die Behandlung den Bedingungen der Zulassung entspricht.

Wenn die Tiere mit zoonotischen Präparaten behandelt wurden (Szenario 5), sollen sie nicht als lebensmittelliefernde Tiere verwendet werden. Während Tiere, die einen Impfstoff ohne zoonotischen Bestandteil erhalten haben, als lebensmittelliefernde Tiere verwendet werden können.

In den übrigen Fällen (vor allem Szenario 4) wäre eine Fall-zu-Fall-Entscheidung nötig. Da zu diesem Zeitpunkt jedoch nur wenige Informationen zu den Wirkstoffen vorhanden sind, wird von der Verwendung als lebensmittelliefernde Tiere abgeraten.

Der Vorsitzende und die Kommissionsmitglieder danken dem BfR-Mitarbeiter für den engagierten und gut strukturierten Vortrag. Die Kommissionsmitglieder diskutieren die verschie-

¹ ANSES (2017). Devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires; Avis de l'Anses; Rapport d'expertise collective <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV2016SA0177Ra.pdf> (letzter Zugriff 8. Februar 2019)
Zusammenfassung in englischer Sprache: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV2016SA0177EN.pdf> (letzter Zugriff 8. Februar 2019)

denen Szenarien und sehen die Auflistung als umfassend an, sehen jedoch im Einzelnen offene Fragen zur inhaltlichen Bedeutung des Begriffs „nicht-klinische Studien“. Die Kommissionsmitglieder sehen die Empfehlungen der ANSES als eine pragmatische Lösung für die Entscheidung über die spätere Verwendung von lebensmittelliefernden Tieren, die an nicht-klinischen Studien mit Tierarzneimitteln teilgenommen haben, an, wobei einzelne Abgrenzungsprobleme zwischen den Szenarien gesehen werden. Die Kommissionsmitglieder weisen auf die komplementäre Regelung für klinische Prüfungen und Rückstandsprüfungen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen (§ 59 AMG), sowie die sog. Umwidmungskaskade (§ 56a (2) AMG) hin. Schließlich weisen die Kommissionsmitglieder auf die ethischen Aspekte des Tiertötens ohne anschließende Verwendung zur Lebensmittelgewinnung sowie die wirtschaftliche Bedeutung seines Tierbestandes für den Landwirt oder die Landwirtin hin.

Die Kommission regt an, dass sich auch die BfR-Kommission für Futtermittel und Tierernährung mit dem Thema befasst, da zur Prüfung von Futtermittelzusatzstoffen lebensmittelliefernde Tiere eingesetzt werden.

TOP 6 Analytik von Ethoxyquin und seinen Metaboliten

Ein Gast stellt eine neuentwickelte Methode zur quantitativen Analytik von Ethoxyquin und seinen Metaboliten in Fischen und Fischerzeugnissen vor. Dabei standen verschiedene Ziele im Vordergrund: (1) eine einfache Probenvorbereitung; (2) eine schnelle und robuste chromatographische Trennung und (3) die Vereinbarkeit mit verschiedenen Detektoren (Fluoreszenz bzw. Tandem-Massenspektrometrie).

Zur Probenaufarbeitung von Fisch und Fischerzeugnissen wurden verschiedene Methoden erprobt und schließlich die QuEChERS²-Methode ausgewählt. Eine gute Trennung der Analyten Ethoxyquin-Chinonimin (QI), Dimethylethoxychinolin (DMEQ), Ethoxyquin (EQ) und Ethoxyquin-Dimer (EQDM) wurde mittels HPLC erreicht. Die zur Quantifizierung mittels Stabilisotopenverdünnungsanalytik benötigten stabilisotopenmarkierten Standards wurden synthetisiert. Neben der Quantifizierung mittels LC-MS/MS wurde auch eine Quantifizierung mittels Fluoreszenzdetektion etabliert.

Insgesamt stehen damit im Labor des Vortragenden zwei Analysenmethoden zur Verfügung, wobei die Quantifizierung mittels Fluoreszenzdetektion auch das Screening in technisch weniger gut ausgestatteten Laboren erlaubt, während die Tandem-Massenspektrometrie technisch anspruchsvoller ist und insbesondere zur Absicherung dienen kann.

Der Vorsitzende und die Kommissionsmitglieder danken dem Gast für den engagierten und gut strukturierten Vortrag. Die Kommissionsmitglieder diskutieren, ob in Fischen nachweisbare Abbauprodukte von Ethoxyquin bereits im Fischmehl / Fischfutter oder erst im Fisch gebildet werden. Es wird diskutiert, ob es Erkenntnisse u. a. aus der Lebensmittelüberwachung über die Gehalte der Abbauprodukte in (Zucht-)Lachs gibt. Die Kommissionsmitglieder sehen eine verstärkte Untersuchung von Fischen und Fischprodukten auf Ethoxyquin und dessen Metaboliten als wichtigen Beitrag zur Risikobewertung an. In diesem Zusammenhang könnte auch eine Kooperation mit dem Gast in Betracht gezogen werden, auch um von den Erfahrungen bei der Etablierung der Methode zu profitieren.

² **Q**uick, **E**asy, **C**heap, **E**fficient, **R**ugged, **S**afe (siehe auch <http://quechers.cvua-stuttgart.de/>)

TOP 7 Lithiumchlorid

In neuerer Zeit gab es Veröffentlichungen, die die Wirksamkeit von Lithiumchlorid-Lösungen zur Behandlung von Honigbienen gegen Varroa-Milben nahe legen. Eine Mitarbeiterin des BfR fasst allgemeine und toxikologische Erkenntnisse aus der Literatur zu Lithium zusammen. Diese Angaben stammen eher aus der älteren Literatur.

Der Vorsitzende und die Kommissionsmitglieder danken der BfR-Mitarbeiterin für den engagierten und gut strukturierten Vortrag.

Die Kommissionsmitglieder merken an, dass Lithiumsalze als Humanarzneimittel bei psychiatrischen Erkrankungen verordnet werden, Lithiumchlorid jedoch bisher keine Zulassung als Tierarzneimittel besitzt. Für eine Risikobewertung werden neben Verzehrsmengen für Honig auch verlässliche Erkenntnisse zum Lithium-Gehalt in Honig benötigt.

Aktuell sehen weder die Kommissionsmitglieder noch das BfR einen konkreten Bedarf für die Kommission, sich mit dem Thema detailliert zu befassen. Wenn weitere Daten und Informationen vorhanden sein werden, sollte eine erneute Befassung geprüft werden.

TOP 8 Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin

Der Tagesordnungspunkt kann aus Zeitgründen nicht behandelt werden.

TOP 9 Sonstiges

Der Vorsitzende bedankt sich bei den Anwesenden für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission ist für den 16. Mai 2019 in Berlin geplant.