

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

Protokoll vom 19. Oktober 2011

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 2. Sitzung der neuen Berufenungsperiode und das Protokoll der 1. Sitzung wurden einvernehmlich angenommen.

2 Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenskonflikten

Es lagen keine Interessenskonflikte vor.

3 Chloramphenicol-Risikobewertung

3a Einführung in die Risikobewertung des BfR

Aufbau und Inhalt einer gesundheitlichen Risikobewertung, wie sie am BfR durchgeführt wird, wurden am Beispiel eines aktuellen Falles dargestellt, bei dem Rückstände von Chloramphenicol in einer Futtermittelvormischung auftraten. Die gesundheitliche Risikobewertung am BfR orientiert sich am Leitfaden für die gesundheitliche Bewertung, welchen das BfR auch auf seiner Internetseite veröffentlicht hat¹.

Chloramphenicol ist ein Breitbandantibiotikum, bei dem aufgrund seines toxikologischen Profils und einer sehr geringen Datenbasis bisher kein ADI-Wert abgeleitet werden konnte. Es ist in Tabelle 2 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 gelistet und darf daher Tieren, die zur Lebensmittelgewinnung dienen, nicht verabreicht werden. Der Nachweis in einer Futtermittelvormischung zeigt jedoch, wie wichtig es ist, trotz des Verbots geeignete Bewertungsstrategien für Stoffe ohne ADI („Acceptable Daily Intake“; akzeptable tägliche Aufnahmemenge) und MRL („Maximum Residue Limit“; Rückstandshöchstmengen) zu identifizieren.

3b Diskussion des TTC-Konzeptes als Grundlage für eine Risikobewertung

Bezug nehmend auf einen Vortrag in der 4. Sitzung der ersten Berufenungsperiode sowie einen Vortrag in der 1. Sitzung der zweiten Berufenungsperiode wurden die bisherigen Erkenntnisse zu Chloramphenicol zusammengetragen. Es wurde festgestellt, dass die Anwendung des TTC-Konzeptes (Threshold of Toxicological Concern) auf Chloramphenicol nur sinnvoll ist, wenn eine konservative Expositionsschätzung möglich ist, die auch Vielverzehrer und Konsumenten mit besonderen Ernährungsgewohnheiten einbezieht. Des Weiteren ist eine Anwendung nur für die toxischen Wirkungen geboten, für die auch Endpunkte vorliegen.

¹ <http://www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-fuer-gesundheitliche-bewertungen.pdf>

Dies gilt allerdings nicht für die aplastische Anämie und mikrobielle Endpunkte. Das Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) der EMA (European Medicines Agency) plant, das TTC-Konzept für so genannte „orphan drugs“ (Arzneimittel für seltene Leiden), für homöopathische Substanzen und für Verunreinigungen in Tier- oder Humanarzneimitteln anzuwenden – allerdings nicht für Stoffe, deren Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren nach der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 verboten ist.

Die Kommission stellte fest, dass die aplastische Anämie der entscheidende Endpunkt bei der gesundheitlichen Bewertung von Chloramphenicol sei und es weniger auf die pharmakokinetischen Aspekte ankomme, sondern eine epidemiologische Betrachtung vorzuziehen sei.

3c Exposition nach Gabe von Chloramphenicol-Augentropfen – aktueller Stand und neue Erkenntnisse

Chloramphenicol-Augentropfen sind in der Humanmedizin in Europa mit unterschiedlichen Vertriebswegen zugelassen. So erhält man z.B. in Großbritannien chloramphenicolhaltige Medikamente teilweise frei verkäuflich. Die Hersteller dieser Medikamente weisen jedoch auf die Möglichkeit des Auftretens einer aplastischen Anämie im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Präparate hin. Bei einer Literatur-Recherche wurde festgestellt, dass für die Untersuchungen eines Zusammenhanges zwischen der Gabe von Chloramphenicol-Augentropfen und dem Auftreten der aplastischen Anämie häufig nur kleine Kohorten herangezogen wurden und alle Studien retrospektiver Natur waren. Jedoch sind in der Literatur durchaus Fälle beschrieben, bei denen eine irreversible aplastische Anämie auch noch zwei Monate nach Absetzen des Präparates aufgetreten ist. Dies könnte jedoch auch durch andere Noxen verursacht worden sein. So ist z.B. bekannt, dass Benzol oder nichtsteroidale Antiphlogistika ebenfalls eine aplastische Anämie bewirken können.

Die Kommission stellte fest, dass aus den Daten zur Anwendung von Chloramphenicol beim Menschen kein Wert für eine gesundheitliche Bewertung ableitbar ist, der eine absolute Sicherheit gewährleistet.

3d Vorläufiges Fazit für eine Risikobewertung und Klärung über das Vorgehen für die Erstellung einer ersten Risikobewertung zu Chloramphenicol aus Sicht der BfR-Kommission

Die BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel beschloss, dass für die Erarbeitung eines Entwurfs einer Stellungnahme zu Chloramphenicol ein Ausschuss der Kommission gegründet werden soll. Der ausgearbeitete Entwurf wird auf der nächsten Sitzung besprochen und dem BfR dann zur Verfügung gestellt.

Folgende Punkte aus den Diskussionen dieser Sitzung sollen bei der Erarbeitung der Risikobewertung berücksichtigt werden:

- GMP-Inspektionen (GMP – Good Manufacturing Practice) sollten sich auch mit Kontaminationspfaden im Herstellungsprozess von Chloramphenicol befassen.
- Das TTC-Konzept ist nicht geeignet, um das Risiko einer Exposition des Verbrauchers gegenüber Chloramphenicol abschließend zu bewerten.
- Die vorliegenden epidemiologischen Studien zur irreversiblen aplastischen Anämie lassen eine Ableitung eines gesundheitlich unbedenklichen Wertes nicht zu.

Über Funde von Chloramphenicol im Rahmen der amtlichen Überwachung können sich Verbraucher z.B. in den Berichten zum Nationalen Rückstandskontrollplan sowie Einfuhrüberwachungsplan informieren, die vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit veröffentlicht werden².

4 Bericht vom BfR-Workshop „Bewertung von mikrobiellen und chemischen Kontaminanten in Gärresten und Klärschlamm“

Die Kommission wurde über die Ergebnisse des BfR-Workshops „Bewertung von mikrobiellen und chemischen Kontaminanten in Gärresten und Klärschlamm“ unterrichtet. In diesem Zusammenhang wurden grundlegende Kenntnisse zu Biogasanlagen und Gärresten sowie zu deren Verwertung vermittelt. Bezüglich pharmakologisch wirksamer Substanzen wurde dargestellt, dass bisher hauptsächlich Untersuchungen zum Einfluss von Antibiotikarückständen auf den Fermentationsprozess existieren, wobei festgestellt wurde, dass

- schon im Interesse des Anlagenbetreibers die Konzentration an Antibiotikarückständen üblicherweise so gering ist, dass kaum ein Einfluss auf den Fermentationsprozess zu beobachten ist,
- jedoch „negative Effekte“ (insbesondere die Ausbildung bzw. die Ausbreitung von Resistenzen!) bei Ausbringung von Gärresten auf Böden nicht ausgeschlossen werden können,
- insgesamt dringender Forschungsbedarf auf diesen Gebieten gesehen wird.

5 Aquakultur: Bedeutung und technische Entwicklung

Den Kommissionsmitgliedern wurde die wirtschaftliche Bedeutung der Aquakultur im nationalen und internationalen Bereich vorgestellt. Weiterhin erhielten sie Informationen über verschiedene technische Anlagen, über die in Aquakultur gehaltenen Organismen sowie zu deren Therapie eingesetzten pharmakologisch wirksamen Substanzen.

Dabei wurde deutlich, dass es in Europa nur wenige zugelassene Antibiotika für den Einsatz in der Aquakultur gibt, was teilweise zu therapeutischen Problemen führt. So wird aktuell die Wiedezulassung von Malachitgrün (MG) diskutiert, da momentan kein anderes wirksames Mittel gegen Fischeiverpilzung und Ichthyophthiriose verfügbar ist.

²http://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/07_NRKP/Im_nrkp_node.html