

Chloramphenicolfund in einem Einzelbetrieb

Stellungnahme des BgVV vom 12. Februar 2002

Bei der Beurteilung von Chloramphenicol auf der Basis der RatsVo 2377/90/EWG durch den CVMP wurde festgestellt, dass kein ADI ableitbar war, weil kein Schwellenwert für die Auslösung der aplastischen Anämie beim Menschen bekannt ist, positive Genotoxizitätstest vorliegen und weitere Toxizitätsstudien unvollständig waren. Weiterhin wurde vom CVMP ausgeführt, dass zusätzlich Daten zur Ableitung von ADI und MRLs erforderlich wären. Da aber offensichtlich von Seiten der Sponsoren kein Interesse bestand, entsprechende Studien durchzuführen, wurde die Aufnahme in Anhang IV empfohlen. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass **keine** Dosis bekannt ist, die **keine** Gefährdung des Verbrauchers herbeiführen kann.

Nichtsdestoweniger gilt auch die Feststellung, dass auf der Basis einer Risikoanalyse die festgestellten Rückstandskonzentrationen im $\mu\text{g}/\text{kg}$ -Bereich zu keiner nachweisbaren Gesundheitsgefährdung des Verbrauchers aus folgenden Gründen führen kann.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass durchschnittlich 1,5 Fälle von aplastischer Anämie pro 1 Million Menschen auftreten, wobei davon ca. 15 % arzneimittelinduziert sind. Es ist nicht klar, inwieweit bei diesen 15 % therapeutische Gaben (im g-Bereich) von Chloramphenicol beteiligt sind (WHO, Technical Report Series 851, 1994).

Bei der Applikation von Chloramphenicol als Augentropfen (mg-Bereich) zeigen epidemiologische Studien, dass keine quantifizierbaren Nebenwirkungen in Form von aplastischen Anämien auftreten (Gardner, F.H. „Chloramphenicol Joint Scientific Programme“, Data submitted to WHO, 1990). Insofern ist der eingangs gezogene Schluss erlaubt, dass Rückstandskonzentrationen im μg -Bereich keine nachweisbaren Gesundheitsgefährdungen nach sich ziehen (There are no data to implicate the presence of residues of CAP in foods consumed by humans as a cause of aplastic anaemia. Woodward, K.M., Vet. Hum. Toxicol. 33, 168-172 [1991]).

Die Seltenheit der Fälle weist darauf hin, dass besondere Dispositionen innerhalb der Bevölkerung bei der Auslösung von aplastischen Anämien eine Rolle spielen. Bei einer Expositionsbeurteilung kann der Schluss gezogen werden, dass eine Koinzidenz der Aufnahme von Chloramphenicolrückständen bei gleichzeitiger Disposition zur Auslösung von aplastischen Anämien unwahrscheinlich ist.

Derartige Risikobewertungen treffen prinzipiell auch auf das genotoxische und damit verbundene kanzerogene Potential zu. Zwar werden wenige Einzelfälle von Leukämie auf die Verabreichung von CAP zurückgeführt; dabei wurden aber Dosen im g-Bereich über mehrere Tage verabreicht.

Es muss als unwahrscheinlich angesehen werden, dass μg -Dosen überhaupt Zielorgane zur Auslösung toxischer Konzentrationen erreichen.

Bezüglich der Frage einheitlicher Verfahrensweisen bei der Chloramphenicolanalytik wird auf die Stellungnahme des BgVV vom 23.01.2002 an das BMVEL verwiesen. Hierin wurde erläutert, dass im Rahmen der Europäischen Rückstandskontrolle ein Kriterienansatz gilt, der es den amtlichen Untersuchungseinrichtungen erlaubt, laboreigene Methoden einzusetzen, solange diese die nach Kommissionsentscheidung 93/256/EG bzw. deren Revisionsentwurf

SANCO/1085/2000 geforderten Kriterien erfüllen. Dadurch sind variierende analytische Grenzen innerhalb der einzelnen Laboratorien möglich.

Auf der Sitzung der Kommission "Working Group on Residue Monitoring Plans" am 22.11.01 in Brüssel wurde eine mit den Mitgliedsstaaten abgestimmte Vereinbarung einer Mindestgrenze (Decision Limit) von $\leq 0.3 \mu\text{g/kg}$ getroffen.

Darüber hinaus wurde dieses Problem auf der Sitzung zum Rückstandskontrollplan im BgVV am 30/31.01.02 thematisiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Angaben der Laboratorien zu Nachweis- und Bestimmungsgrenzen immer noch auf sehr unterschiedlichen Interpretationen dieser Grenzen basieren. Es wurde im Rahmen der Sitzung explizit auf die Dringlichkeit der Harmonisierung der Leistungsfähigkeiten der Laboratorien hingewiesen. Aus diesem Grund sollen auch entsprechende Definitionen in den nationalen Rückstandskontrollplan für Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sowie für die Bedeutung und Anwendung des "Decision Limits" aufgenommen werden.

Weiterhin ist eine Arbeitssitzung zu diesem Thema unter Teilnahme der Vertreter der amtlichen Untersuchungsämter zu empfehlen.

Die immer noch ausstehende Abstimmung und Inkraftsetzung des Entwurfs zur Revision der 93/256/EG und 93/257/EG (SANCO/1085/2000) macht sich hierbei zunehmend nachteilig bemerkbar. Der Entwurf beinhaltet verschiedene Maßnahmen zur Harmonisierung der Leistungsfähigkeiten der Laboratorien.

Das CRL/NRL für Rückstände im BgVV sieht eine Notwendigkeit der Verfügbarkeit von Referenzverfahren für Chloramphenicolrückstände in Aquakulturerzeugnissen. Aus diesem Grund sind bereits erhebliche Anstrengungen zur Entwicklung einer Referenzmethode unternommen worden. Eine Fortführung der Entwicklungsarbeit und der unerlässlichen Validierung dieser Methode ist zur Zeit auf Grund von Kapazitätsengpässen, die vor allem die gerätetechnische Seite betreffen, leider nicht möglich. Ein vom Referenzlabor hierzu dringend benötigtes Analysensystem, das von der AG Forschung des BgVV zur Beschaffung 2002 empfohlen und von der Leitung bestätigt wurde, kann erst in 2003 beschafft werden.

Ein positive Einzelergebnis in einem Erzeugerbetrieb kann nach Meinung des BgVV nicht als genereller Anwendungshinweis auf die ganze Herde gewertet werden. Dazu sind weitere Erkenntnisse über die Herde sowie aus dem Kälbermastbestand notwendig. Gemäss § 5 Nr. 2 FIHV sind aufgrund eines vorliegenden begründeten Verdachts weitere Rückstandsuntersuchungen durchzuführen. Dabei kann nach Anlage 1 Kapitel III Nr. 2 FIHV bei Tieren, die unter gleichen Fütterungs- und Haltungsbedingungen in einem Bestand gehalten werden, die Rückstandsuntersuchungen auf eine für die Beurteilung der Tiergruppe ausreichende Zahl repräsentativer Stichproben beschränkt werden. Als Probenmaterial sind dabei neben Muskulatur und Niere in erster Linie Harnproben heranzuziehen. Weiterhin sollte eine mögliche Kontamination der Futtermittel (z. B. Milchaustauscher) mit Chloramphenicol nicht ausgeschlossen werden. Daher sind auch die Futtermittel zu untersuchen.