

## Medroxy-Progesteron-Azetat belasteter Glukosesirup in Lebensmitteln

Rückstände in Lebensmitteln tierischer und nichttierischer Herkunft

Stellungnahme des BgVV vom 11. Juli 2002

Eine gesundheitliche Bewertung von Rückständen von Medroxy-Progesteron-Azetat (MPA) in Lebensmitteln muss vor allem zwei heraus gehobene Expositionswerte berücksichtigen:

- die vom EU Tierarzneimittelausschuss (CVMP) festgelegte "Annehmbare Tagesdosis" (Acceptable Daily Intake, ADI) von 0-18 µg pro Tag für eine Person von 60 kg Körpergewicht;
- den diesem Wert zugrunde liegenden "No Observed Effect Level" (NOEL) von 0,03 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Der genannte NOEL wurde in einem tierexperimentellen Testsystem beobachtet, in dem das Ausmaß der Proliferation der Uterus-Schleimhaut von Kaninchen als Maß für die progestogene Wirkung von Gestagenen ermittelt wird. Der NOEL für Medroxy-Progesteron-Azetat lag in diesem Testsystem bei 0,03 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei Division dieses Wertes durch einen "Sicherheitsfaktor" von 100 und Multiplikation mit 60 ergibt sich der genannte ADI-Wert für eine Person von 60 kg Körpergewicht.

Die tägliche Aufnahme an Medroxy-Progesteron-Azetat soll den vom CVMP ermittelten ADI-Wert nicht überschreiten. Solange dies gewährleistet ist, sind auch nach Auffassung des BgVV keine schädlichen Wirkungen auf die menschliche Gesundheit anzunehmen. Andererseits muss jedoch davon ausgegangen werden, dass ein tatsächlicher "No hormonal effect level" für diese Substanz beim Menschen niedriger liegt als der in dem tierexperimentellen Testsystem ermittelte NOEL. So ist z.B. in der Behandlung postmenopausaler Beschwerden bei Frauen mit kombinierten Estrogen/Progestogen-Präparaten eine tägliche Dosis von 2,5 mg Medroxy-Progesteron-Azetat pro Person und Tag noch als wirksame Dosis anzusehen. Sie läge auf kg Körpergewicht bezogen, je nach Körpergewicht der Patientin, bereits im Bereich des tierexperimentellen NOEL. Ein tatsächlicher "No hormonal effect level" für Medroxy-Progesteron-Azetat bei Frauen, der somit wesentlich niedriger anzusetzen wäre, ist nicht bekannt.

Dem BgVV wurden inzwischen erste Analysenwerte zu Medroxy-Progesteron-Azetat in Lebensmitteln mitgeteilt, wobei Angaben zur verwendeten Analytik nicht vorliegen. Danach sollen in nicht näher definiertem "Fleisch" Werte von 0,5-1 µg/kg gefunden worden sein. In Glukosesirup wurden 0,35-0,52 mg/kg gefunden.

Vergleicht man zunächst die aus den angegebenen Konzentrationen in Fleisch und den in der Risikoabschätzung für Rückstände von Tierarzneimitteln üblichen fiktiven Verzehrsmengen errechneten Aufnahmemengen mit dem ADI, ist die externe Exposition der Verbraucher niedrig. Zum Beispiel würde sich beim Verzehr von 300 g Muskelfleisch eine Aufnahme von 0,15-0,3 µg ergeben. Diese Werte liegen um den Faktor 120-60 unterhalb der oben genannten annehmbaren Tagesdosis (ADI), so dass auf der Basis dieser Berechnung eine gesundheitliche Gefährdung als unwahrscheinlich anzusehen ist. Allerdings sind bei Medroxy-Progesteron-Azetat die Rückstandskonzentrationen in Fett erfahrungsgemäß wesentlich höher als in Muskel. Wenn man davon ausgeht, dass in Fett die Rückstandskonzentrationen 20-50fach höher liegen als in Muskel des gleichen Tieres, würden beim Verzehr von 300 g Muskel und 50 g Fett 0,65-2,8 µg

MPA aufgenommen. Dadurch wird das Verhältnis von ADI zu Aufnahmemenge auf den Faktor 28-6,4 verringert.

Eine vergleichbare Berechnung für Glukosesirup gestaltet sich schwieriger, da über die genaue Zusammensetzung und die weitere Verwendung des untersuchten Grundstoffes sowie die möglichen Konzentration im fertigen Lebensmittel - wie Getränke, Süßspeisen, Babynahrung - nichts bekannt ist. Auf der Basis der genannten Messwerte und eines Verzehr von unverdünntem Grundstoff wäre der vom CVMP abgeleitete ADI schon bei der täglichen Aufnahme einer Menge von 19-29 g Sirup erreicht. Es erscheint jedoch denkbar, dass sogar maximal 50 g Sirup z.B. in einem Liter fertigem Getränk enthalten sein könnten. Ein Verzehr von zwei Litern Getränk würde zur Aufnahme von 100g Sirup und damit 35-52 µg MPA führen. Allein durch diese Aufnahme wäre der ADI bereits um den Faktor 1,9-2,9 überschritten. Im Hinblick auf die bei hormonalen Wirkungen wünschenswerten Sicherheitsabstände sind in Anbetracht der bereits bei der Festlegung des NOEL bestehenden Unsicherheiten die Rückstände in Sirup gesundheitlich nicht mehr als unbedenklich anzusehen.

Die mögliche Aufnahme von 300 g Muskelfleisch, 50 g Fett und 100 g Sirup ergäbe eine Aufnahme von etwa 36-55 µg MPA, entsprechend dem zwei- bis dreifachen Wert des ADI.

Die Frage nach den Rückstandskonzentrationen, die beim Menschen Wirkungen hervorrufen bzw. als gesundheitsschädlich anzusehen sind, ist mangels präziser Information nicht genau zu beantworten. Für bestimmte Menschen - wie z.B. Frauen nach der Menopause - ist der Sicherheitsabstand selbst bei Einhaltung des ADI wesentlich kleiner als 100, da hier die dem NOEL aus dem Tierversuch entsprechende Dosis bereits als wirksam anzusehen ist, wenn sie an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen aufgenommen wird. Bei den aufgezeigten möglichen Überschreitungen des ADI würde dieser Sicherheitsabstand noch weiter verringert.

Zusammenfassend wäre demnach festzustellen:

- Die bislang gefundenen Rückstände in tierischen Lebensmitteln geben für sich allein keinen Anlass zu gesundheitlichen Bedenken.
- Die Rückstände in Glucosesirup sind unter Berücksichtigung der inhärenten Unsicherheiten in der Ableitung von unbedenklichen Expositionsgrenzwerten und in Anbetracht der zu fordernden Sicherheitsabstände - die vor allem den Schutz empfindlicherer Personen gewährleisten - bereits für sich allein gesundheitlich nicht unbedenklich.
- Eine konkrete gesundheitsschädliche Wirkung lässt sich jedoch andererseits aus den bislang bekannt gewordenen Gehalten an MPA für Glucosesirup nicht belegen.