

Tierarzneimittel für Lebensmittel liefernde Tiere - Rückstandshöchstmengenfestsetzung und toxikologische Beurteilung"

Stand Juli 2001

Das Fachgebiet "Koordinierung der Höchstmengenfestsetzung, toxikologische Beurteilung" ("Co-ordination of the Determination of Maximum Residue Limits, Toxicological Evaluation") bearbeitet Aufgaben im Zusammenhang mit der Festsetzung von Rückstandshöchstmengen für Tierarzneimittel, die bei Lebensmittel liefernden Tieren verwendet werden sowie der toxikologischen Beurteilung von Tierarzneimitteln.

1. Rechtsgrundlagen - Ratsverordnung (EWG) Nr. 2377/90

Grundlage des Verfahrens zur Festsetzung von Rückstandshöchstmengen für Tierarzneimittel ("Maximum Residue Limits", MRL) ist die Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates "Zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs" vom 26. Juni 1990 (Abl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1-8, http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1990/de_390R2377.html)

Aufgrund dieser Verordnung werden seit dem 1. Januar 1992 Arzneimittel zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren, die neue pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten, nur dann zugelassen, wenn für die verwendeten Wirkstoffe Rückstandshöchstwerte in essbaren Geweben und anderen tierischen Produkten festgelegt worden sind. Für Wirkstoffe, die vor dem 1. Januar 1992 im Handel waren, die sog. "Altstoffe", gab es eine Übergangsregelung für die Festsetzung von MRL bis zum 1. Januar 1997. Diese Übergangsfrist wurde für alle Arzneimittel, für deren Inhaltsstoffe bis zum 1. Januar 1996 ein gültiger Antrag zur Festsetzung von MRL-Werten vorlag, bis zum 1. Januar 2000 verlängert. Eine Liste dieser Stoffe wurde im europäischen Amtsblatt veröffentlicht (Abl. C 165 vom 31.5.1997, S. 3). Lediglich für einige Stoffe wie Pyrazolinone (einschließlich Pyrazolidindione und Phenylbutazon) sowie für Nitroimidazole und Arsanilsäure wurde diese Frist auf den 1. Januar 1998 verkürzt (siehe hierzu Verordnung (EG) Nr. 434/97 des Rates vom 3. März 1997, Abl. L 067 vom 7.3.1997, S. 1, http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1997/de_397R0434.html und Verordnung (EG) Nr. 1308/1999 des Rates vom 15. Juni 1999, Abl. L 156 vom 23. 6. 1999, S. 1, http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1999/de_399R1308.html). Nach dem 1. Januar 2000 ist entsprechend Artikel 14 der VO (EWG) Nr. 2377/90 die Verabreichung von Tierarzneimitteln, die pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten, für die kein Höchstmengenverfahren durchgeführt worden ist, an zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere in der Gemeinschaft verboten.

2. Gesundheitliche Bewertung von Tierarzneimittelrückständen

2.1 Leitlinien

Die grundlegende Leitlinie (Guideline) zur gesundheitlichen Bewertung von Tierarzneimittelrückständen und Höchstmengenfestlegung in der EU ist in einem von der Generaldirektion "Unternehmen - Arzneimittel und Kosmetika" der EU Kommission (DG Enterprise - Pharma-

ceuticals and Cosmetics) herausgegebenen Buch enthalten "Band 8 - Mitteilung an die Antragsteller - Rückständshöchstmengen - Tierarzneimittel - Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände von Tierarzneimitteln in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs (Volume 8 - Notice to applicants - Veterinary Medicinal Products - Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary products in foodstuffs of animal origin der Reihe "Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union)" zu finden unter <http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>. Die gesamte Buchserie ist beim europäischen "Amt für amtliche Veröffentlichungen" (EUR-OP) zu beziehen <http://eur-op.eu.int>. Die allgemeinen Prinzipien der MRL-Bewertung sind auch in der Guideline "Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin" zusammenfassend dargestellt (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/swp/018700en.pdf>).

Der Europäischen Tierarzneimittelausschusses CVMP ("Committee for Veterinary Medicinal Products") hat bisher eine Reihe von Leitlinien und Positionspapieren zu spezifischen Problemen der Bewertung von Tierarzneimittelrückständen herausgebracht (<http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm>). Der Ausschuss ist auch in die weitere Entwicklung von Guidelines im Rahmen der internationalen Harmonisierung der Kriterien zur Bewertung von Tierarzneimitteln zwischen Japan, USA und Europa eingebunden (International Cooperation on Harmonisation of Registration Requirements for Veterinary Medicinal Products, VICH, <http://vich.eudra.org/htm/guidelines.htm>).

Zur Durchführung von wissenschaftlichen Studien wird empfohlen, sich an vorhandenen Guidelines des CVMP zu orientieren und soweit möglich international anerkannte Versuchsprotokolle zu verwenden (z.B. von der Organisation für Entwicklung und Zusammenarbeit OECD, <http://www.oecd.org//ehs/test/testlist.htm>). Alle Versuche sollten unter Anwendung der Grundsätze der "Guten Laborpraxis" (Good Laboratory Practice, GLP) durchgeführt werden. Eine Aufzählung der erforderlichen Untersuchungen ist in Anhang V der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 enthalten (Angaben und Einzelheiten, die in den Antrag zur Festsetzung einer Höchstmenge für Rückstände eines in Tierarzneimitteln verwendeten pharmakologisch wirksamen Stoffes aufzunehmen sind):

Zur Bewertung eines Stoffes im MRL-Verfahren werden im allgemeinen neben den genauen Angaben zur chemisch-physikalischen Identität des Stoffes, seiner therapeutischen und pharmakologischen Klassifizierung und seiner möglichen Verunreinigungen und Studien an mehreren Tierarten zur akuten und (sub)-chronischen Toxizität, zur Reproduktionstoxikologie bzw. Teratogenität sowie Daten zur Mutagenität und ggf. Kanzerogenität sowie zu den immunologischen, mikrobiologischen und eventuell zu neurotoxischen Eigenschaften gefordert. Weiterhin sind pharmakokinetische Studien zur Resorption, Verteilung, Exkretion und Bio-transformation sowie Studien zur Rückstandsbestimmung im Zieltier bzw. im davon gewonnenen Lebensmittel notwendig. Rückstandsanalysemethoden, die von den zuständigen Behörden zur Ermittlung und Überwachung von Rückständen angewendet werden können, müssen ebenfalls erarbeitet werden.

2.2 Prinzipien

Die gesundheitliche Beurteilung von Tierarzneimitteln erfolgt nach den Prinzipien eines strukturierten wissenschaftlichen Prozesses für den international der Begriff "Risk Assessment" (Risikoabschätzung) geprägt wurde: Eine Risikoabschätzung besteht im allgemeinen aus folgenden Stufen: Gefahrenerkennung ("Hazard Identification"), Gefahrencharakterisierung ("Hazard Characterisation"), Expositionsabschätzung ("Exposure Assessment") und Risikocharakterisierung ("Risk Characterisation"). Die Risikoabschätzung wird auf der Grundlage einer Serie von wissenschaftlichen Untersuchungen zu den pharmakologischen, toxikologischen und mikrobiologischen Eigenschaften eines Stoffes durchgeführt. Diese Studien dienen dazu, das gesamte Spektrum der möglichen gesundheitsschädlichen Eigenschaften eines Stoffes zu erfassen ("Hazard Identification") und die erkannten gesundheits-

schädlichen Wirkungen anhand von quantitativen Daten (z.B. Dosis-Wirkung-Beziehungen) zu charakterisieren ("Hazard Characterization"). Die Expositionsabschätzung ("Exposure Assessment") bezieht sich auf die qualitative und quantitative Beschreibung und Bewertung der möglichen Aufnahme von Rückständen in den Nahrungsmitteln vom behandelten Zieltier. Bei der Risikocharakterisierung ("Risk Characterisation") wird auf der Grundlage einer Synopsis und Synthese aller bekannten Informationen zur Gefahrenerkennung und der Gefahrencharakterisierung einerseits und der Expositionsabschätzung andererseits eine qualitative und/oder quantitative Einschätzung der Relevanz möglicher schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit des Verbrauchers und der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens vorgenommen. Aufgrund solcher Überlegungen wird entschieden, ob für einen Stoff die Festlegung von Höchstmengen zum gesundheitlichen Schutz des Verbrauchers notwendig ist - und, wenn ja, welche Höchstmengen toleriert werden könnten oder ob ein Stoff in jeder noch so geringen Konzentration eine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher darstellen kann, so dass keine Höchstmengen empfohlen werden können.

2.3 ADI-Konzept

Das Ableitung von Höchstmengen nach den allgemeinen Prinzipien des "Risk Assessment" basiert auf dem Konzept des sog. "Acceptable Daily Intake" (ADI, zulässige tägliche Aufnahmemenge für Rückstände). Dieses Konzept ist von internationalen Gremien für die quantitative gesundheitliche Bewertung von Fremdstoffen in der Nahrung anerkannt und wird u.a. vom FAO/WHO Codex Alimentarius bzw seinen Expertenkommittees JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) oder JMPR (Joint Meeting on Pesticide Residues) angewendet.

Der ADI einer xenobiotischen Verbindung bzw. eines pharmakologisch wirksamen Stoffes ist der Schätzwert der Menge der Rückstände eines Stoffes in Lebensmitteln, die auf Grundlage aller zum Zeitpunkt der Abschätzung bekannten Informationen ohne ein erkennbares Gesundheitsrisiko täglich ein Leben lang aufgenommen werden können. Der ADI basiert im allgemeinen auf der Stoffdosis, bei der im Versuchstier oder beim Menschen - bezogen auf die jeweiligen empfindlichsten biologischen Parameter - keine feststellbaren pharmakologischen, toxischen oder mikrobiologischen Effekte auftraten. Man bezeichnet diese Dosis als Schwellenwert ohne beobachtbare nachteilige Wirkung oder, gebräuchlicher, als "No-Observed-(Adverse)-Effect-Level" (NO(A)EL). Die NO(A)EL-Dosis wird meist aus Dosis-Wirkung-Beziehungen abgeleitet. Die Schätzung des ADI auf der Grundlage des NOEL enthält Unsicherheitsfaktoren ("Uncertainty Factors") die die mögliche Variabilität der beobachteten Effekte abdecken sollen (z.B. Intra- und/oder Inter-Spezies Unterschiede). Der ADI wird in mg eines Stoffes pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.

Auf der Basis des ADI-Wertes und den Ergebnissen zur Bestimmung der möglichen Aufnahme von Rückstände durch Verbraucher, d.h. der Expositionabschätzung, werden die Höchstmengen für die einzelnen Produkte abgeleitet. Die Höchstmengen sind hierbei die Höchstkonzentration des pharmakologisch wirksamen Stoffes (z. B. ausgedrückt in mg/kg), die als noch annehmbar in oder auf dem Lebensmittel empfohlen werden können. Die Höchstmengen werden so bestimmt, dass die Summe der gesundheitlich bedenklichen Rückstände in einer definierten täglichen Verzehrportion der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs ("Daily Food Consumption") den ADI nicht überschreitet. Bei dieser Berechnung wird eine relativ hohe tägliche Nahrungsmittel-Aufnahme von 500 g Fleisch und Innereien (Muskulatur, Fett, Leber, Niere) sowie 1.5 l Milch, 100 g Ei und 20 g Honig zugrunde gelegt, um auch Subpopulationen mit einer höheren Aufnahme tierischer Nahrungsmittel zu berücksichtigen.

Die MRL-Werte dienen zum einen als Beurteilungswerte im Rahmen der chemisch-analytischen Untersuchung und Rückstandskontrolle von Lebensmitteln tierischen Ursprungs. Zum anderen werden in Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel auf der Basis der MRL-Werte die Wartezeiten festgesetzt, d.h. die Zeitspanne in der nach Behandlung eines

Tieres keine Lebensmittel von diesem Tier gewonnen werden dürfen. Nach Ablauf der Wartezeit sollen die Höchstmengen in den jeweiligen tierischen Lebensmitteln mit relativ hoher statistischer Sicherheit unterschritten sein. Lebensmittel vom Tier, bei deren Erzeugung, die jeweiligen Höchstmengen eingehalten wurden, gelten nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand als gesundheitlich unbedenklich für den menschlichen Verzehr.

3. Administrative Angaben

3.1. Antragstellung und Verfahren

Ein Antrag auf Festsetzung von MRL wird bei der Europäischen Arzneimittelagentur "European Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMA) in London (<http://www.ema.eu.int>) gestellt und vom Europäischen Tierarzneimittelausschuss "Committee for Veterinary Medicinal Products" (CVMP) wissenschaftlich bearbeitet. Je ein Mitglied des CVMP übernimmt die Rolle des sog. Rapporteurs und Co-Rapporteurs die ihrerseits Experten auswählen, die die verschiedenen Aspekte der Antragsprüfung bearbeiten. Der abschließende Bericht des Rapporteurs/Co-Rapporteurs (Assessment Report) bildet die Grundlage für die Stellungnahme bzw. Empfehlung des CVMP.

Die Arzneimittelagentur sorgt dafür, dass die abschließende Stellungnahme des CVMP innerhalb von 120 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags abgegeben wird. Reichen die vom Antragsteller gemachten Angaben nicht aus, um eine solche Stellungnahme abzugeben, kann der Ausschuss den Antragsteller auffordern, zusätzliche Informationen zu liefern. Die Frist für die Abgabe der Stellungnahme wird in diesem Fall so lange ausgesetzt, bis die zusätzlichen Informationen vorliegen. Die Agentur übermittelt die abschließende Stellungnahme dem Antragsteller, der Widerspruch einlegen kann. Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Widerspruchsbegründung prüft der Ausschuss, ob seine Stellungnahme geändert werden muss. Die Agentur übermittelt der EU Kommission und dem Antragsteller die endgültige Stellungnahme des Ausschusses innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Annahme. Die Kommission erarbeitet Entwürfe zur Änderung der Anhänge I, II, III oder IV, die nach Beratung im entsprechenden "Ständigen Ausschuss" im Europäischen Amtsblatt veröffentlicht werden.

Angaben und Erläuterungen zur Antragstellung und zum Verfahren sind in dem von der Generaldirektion Unternehmen der EU Kommission (DG Enterprise) herausgegebenen Band "Band 8 - Mitteilung an die Antragsteller - Rückstandshöchstmengen - Tierarzneimittel - Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände von Tierarzneimitteln in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs (siehe oben) der Reihe "Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union zu finden (<http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>). Anforderungen an Anträge sind in Anhang V zur VO (EWG) Nr. 2377/90 zusammengefasst.

Verfahren zur MRL-Festsetzung werden in der Regel von pharmazeutischen Unternehmern betrieben, die ein wirtschaftliches Interesse an der Vermarktung eines Wirkstoffes für die Tiermedizin haben. Der Antragsteller muss die zum Teil umfangreichen wissenschaftlichen Untersuchungen zu pharmakologischen, toxikologischen, mikrobiologischen und rückstandskinetischen Eigenschaften des entsprechenden Stoffes durchführen und für die EMA bzw. den CVMP zur Bewertung bereitstellen.

Das MRL-Verfahren und die Festsetzung von Rückstandshöchstwerten ist spezifisch für den jeweiligen pharmakologisch wirksamen Stoff, nicht für das einzelne Fertigarzneimittel, das den Stoff später enthalten soll. Der als Ergebnis des Verfahrens festgesetzte MRL-Wert ist nicht geschützt und kann in der EU von anderen pharmazeutischen Unternehmern ebenfalls in Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel genutzt werden. Die Agentur stellt nach Abschluss der MRL-Verfahren den zuständigen Behörden und der Kommission geeignete Analysenmethoden zum Nachweis von Stoffen, für die in den Anhängen I und III Höchstmengen für Rückstände festgesetzt wurden, zur Verfügung.

3.2 Mögliche Ergebnisse eines MRL-Verfahrens

Die Bewertung der Wirkstoffe im MRL-Verfahren führt in der Regel zu ihrer Aufnahme in einen der Anhänge I bis IV der VO (EWG) Nr. 2377/90. Die Einträge in die Anhänge werden fortlaufend im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften publiziert und gelten nach 60 Tagen unmittelbar in jedem Mitgliedstaat (<http://europa.eu.int/eur-lex/en/oj/index.html>). In den jeweiligen Anhängen zur VO (EWG) Nr. 2377/90 sind die einzelnen pharmakologischen Wirkstoffe bzw. Stoffgruppen, die zur analytischen Lebensmitteluntersuchung festgelegten Markerrückstände ("Marker Residue") mit den zugehörigen Rückstandshöchstwerten und die jeweilige Tierart ("Target Animal") sowie die Zielgewebe für die Rückstandsüberwachung ("Target Tissues") und eventuelle Sonderbestimmungen ("Other Provisions") aufgeführt.

Anhang I der VO (EWG) Nr. 2377/90 ist das Verzeichnis der Stoffe, deren MRL-Verfahren abgeschlossen ist und für die nach derzeitiger Erkenntnis "endgültige" Rückstandshöchstwerte festgelegt werden konnten. Anhang II ist das Verzeichnis der Stoffe, deren Rückstände entsprechend der Art der Anwendung eines Stoffes kein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher darstellen. Für Anhang II-Stoffe werden daher keine Rückstandshöchstwerte festgelegt. Anhang III ist ein Verzeichnis der Stoffe, für die vorläufige Höchstmengen festgelegt sind. Vorläufige Rückstandshöchstwerte werden für eine Maximaldauer von 5 Jahren festgelegt. Sie gelten für Stoffe, deren endgültige Bewertung erst nach Abschluss laufender Studien vorgenommen werden kann. Anhang IV ist das Verzeichnis der pharmakologisch wirksamen Stoffe, für die keine Höchstmengen festgelegt werden konnten, da ihre Rückstände in jeder Konzentration eine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher darstellen könnten. Stoffe in diesem Anhang sind bei Lebensmittel liefernden Tieren explizit verboten.

Höchstmengen für Tierarzneimittel werden getrennt für jede Lebensmittel liefernde Tierart bzw. die von ihr gewonnenen Produkte festgelegt. Für Tierarten, die für die Lebensmittelgewinnung des Menschen quantitativ keine besondere Rolle spielen (z.B. Kaninchen, Ziegen, Pferde), die sogenannten "Minor Species", sind allerdings Sonderbestimmungen geplant (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/swp/018700en.pdf>). Für diese Spezies soll man in Zukunft die MRL von den "Major Species" unter erleichterten Bedingungen übernehmen können. In Bezug auf Pferde plant die Kommission die Richtlinie 81/851/EWG dahin gehend zu ändern, dass bestimmte Pferde nicht mehr als Lebensmittel liefernde Tiere gelten, wenn sie hinreichend gekennzeichnet sind und aus einem entsprechenden Pass unmissverständlich hervorgeht, dass sie nicht zur Schlachtung bestimmt sind. Bei diesen Tieren dürften dann auch Tierarzneimittel angewendet werden, die nicht in Anhang I-III der VO (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind. Der CVMP hat für diese Fälle empfohlen, eine Wartezeit von mindestens sechs Monaten festzusetzen (siehe "Entscheidung der Kommission vom 22. Dezember 1999 zur Änderung der Entscheidung 93/623/EWG und zur Festlegung eines Verfahrens zur Identifizierung von Zucht- und Nutzequiden, Abl. L 23 vom 28.1.2000, S. 72 - 75).

Nicht jeder Antrag zur Festsetzung von MRL führt zur Aufnahme eines Stoffes in die Anhänge der VO (EWG) Nr. 2377/90. In einer Reihe von Fällen sah sich der CVMP aufgrund von unvollständigen und mangelhaften Unterlagen nicht in der Lage, MRL-Verfahren zum Abschluss zu bringen. In diesen Fällen lautet die Empfehlung bzw. das Ergebnis "No Recommendation". Diese Stoffe dürfen - wie die Stoffe in Anhang IV - ebenfalls nicht bei Lebensmittel liefernden Tieren verwendet werden.

Bei einer Reihe von Stoffen, für die Anträge gestellt worden waren, war der CVMP der Meinung, dass sie nicht unter die Bestimmungen der VO (EWG) Nr. 2377/90 fallen ("Out-of-Scope") und daher ein Verfahren zur Festlegung von MRL nicht notwendig ist. Zum Teil handelt es sich bei diesen Stoffen um normale Bestandteile der Nahrung, um biologisch inerte Stoffe oder um sog. Hilfsstoffe für die pharmazeutische Formulierung von Fertigarz-

neimitteln, bei denen eine pharmakologische Wirkung in den verwendeten Dosierungen nicht feststellbar ist (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/press/pp/007297en.pdf>, "Position Paper on the Definition of Substances capable of pharmacological action in the context of Council Directive 81/851/EEC with a particular reference to excipients").

3.3. Wo kann man festgelegte Höchstmengen finden?

Tagesaktuelle und rechtsverbindliche Informationen zu Änderungen der Anhänge I-IV der VO (EWG) Nr. 2377/90 können im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften eingesehen werden (<http://europa.eu.int/eur-lex/de/oj/index.html>).

Aktuelle konsolidierte Listen mit den Änderungen der Anhänge der VO (EWG) Nr. 2377/90 werden in englischer Sprache unter <http://dg3.eudra.org/mrl/conspdf/consde.pdf> von der DG Enterprise bereit gestellt oder auch von der EMEA unter <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/srwp/076599en.pdf>.

Die EMEA hat eine Liste der Substanzen zusammengestellt, die aufgrund nicht erfolgreich durchgeführter MRL-Verfahren ab dem 1.1.2000 zur Verwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht mehr zur Verfügung stehen (Update on the CVMP position paper on availability of veterinary medicines, <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/press/pp/041100en.pdf>). Eine Liste mit den Stoffen, die für "Out-of-Scope" erklärt wurden findet sich unter <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/srwp/004600en.pdf> (Substances considered as not falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2377/90).

Zusammenfassungen zu den Bewertungen des CVMP für Stoffe, für die das MRL-Verfahren abgeschlossen wurde, sind für die Öffentlichkeit zugänglich und werden fortlaufend von der EMEA als sog. "Summary Reports" veröffentlicht (<http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm>).

3.4 Statistisches

Eine bisherige Statistik der MRL-Verfahren für bekannte Stoffe, ergibt das folgende Bild (Mitteilungen der EMEA bis Juni 2001)

Annex I	Annex II	Annex III	Annex IV	No Recom.	Withdrawn
74	440	52	11	24	40
Bereits im Amtsblatt der EU publiziert: 553 Stoffe					

No recom.: = "No recommendation": aufgrund unvollständiger Daten konnte der MRL-Antrag nicht abschließend beurteilt werden. Withdrawn = Antragsteller hat im laufenden Verfahren den Antrag zurückgezogen.